MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

Clopiaspirin 75/100

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaViPharm J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

Mẫu hộp

Rx Prescription only medicine

Clopiaspirin 75/100

Clopidogrel 75 mg
(as clopidogrel bisulfate)
Acetylsalicylic acid 100 mg

BOX OF 3 BLISTERS x 10 FILM-COATED TABLETS

COMPOSITION : *Each tablet contains* :
Clopidogrel ..... 75 mg
(as clopidogrel bisulfate)
Acetylsalicylic acid ..... 100 mg
Excipients q.s. for ..... 1 tablet

INDICATIONS, ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS AND OTHER INFORMATION : *See enclosed leaflet*

STORAGE : Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE

SPECIFICATION : Manufacturer's

Clopiaspirin *75/100*

Số lô SX / Batch No. :
Ngày SX / Mfg. Date :
Hạn dùng / Exp. Date :

Rx Thuốc kê đơn

Clopiaspirin 75/100

Clopidogrel 75 mg
(dưới dạng clopidogrel bisulfat)
Acid acetylsalicylic 100 mg

HỘP 3 VỈ x 10 VIÊN NÉN BAO PHIM

THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa :
Clopidogrel ..... 75 mg
(dưới dạng clopidogrel bisulfat)
Acid acetylsalicylic ..... 100 mg
Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC : Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc đính kèm.

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

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

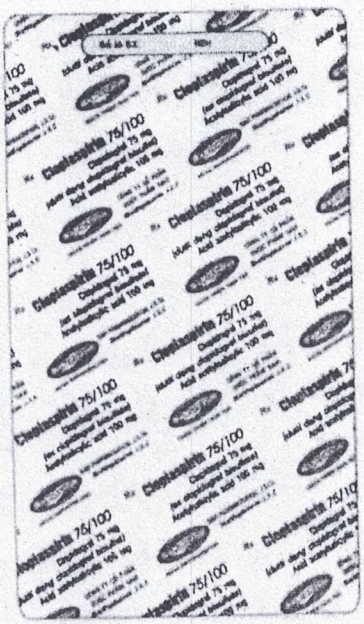
TIÊU CHUẨN : Tiêu chuẩn nhà sản xuất

SĐK / Reg. No. :

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (SaViPharm J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh

Clopiaspirin *75/100*

Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 11 tháng 12 năm 2014
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (Chất lượng – KHCN)

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

DS. LÊ THANH BÌNH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
Rx CLOPIASPIRIN 75/100

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén bao phim CLOPIASPIRIN 75/100)

Thành phần dược chất:

Clopidogrel *(dưới dạng clopidogrel bisulfat)* ..... 75 mg

Acid acetylsalicylic .....100 mg

Thành phần tá dược:

Tinh bột biến tính, cellulose vi tinh thể 102, acid stearic, crospovidon, tinh bột bắp, cellulose vi tinh thể 101, talc, silic dioxyd keo, povidon K30, magnesi stearat, hypromellose 6 cps, polyethylen glycol 6000, titan dioxyd, sắt oxyd đỏ.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén dài, bao phim màu hồng, hai mặt khum, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

Lưu ý: Vạch ngang trên viên thuốc không nhằm mục đích bẻ đôi chia liều.

CHỈ ĐỊNH

Clopiaspirin 75/100 là thuốc kết hợp clopidogrel và acid acetylsalicylic, được sử dụng để tiếp tục điều trị trên bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp đã được điều trị bằng thuốc chứa clopidogrel kết hợp với thuốc chứa acid acetylsalicylic:

- Đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim có đoạn ST không chênh lên nhằm dự phòng sớm và dài hạn các biến cố xơ vữa động mạch (nhồi máu cơ tim, đột quỵ, tử vong do mạch máu hoặc thiếu máu cục bộ dai dẳng). **Clopiaspirin 75/100** được chỉ định để điều trị hội chứng mạch vành cấp khi bệnh nhân có hoặc không có tái thông mạch vành (phẫu thuật hoặc can thiệp động mạch vành qua da, có hoặc không có đặt stent).
- Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên nhằm phòng ngừa các biến cố của xơ vữa huyết khối. Với nhóm bệnh nhân này, **Clopiaspirin 75/100** làm giảm tỷ lệ tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào và làm giảm tỷ lệ dẫn đến hậu quả phối hợp tử vong, tái nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ trên bệnh nhân đủ điều kiện để được điều trị bằng thuốc làm tan huyết khối.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Clopiaspirin 75/100 nên được dùng với liều 1 viên x 1 lần/ngày.

Hội chứng mạch vành cấp

Clopidogrel/aspirin liều 75 mg/75 mg(*) hoặc 75 mg/100 mg được sử dụng sau khi dùng liều nạp clopidogrel 300 mg phối hợp với acid acetylsalicylic ở bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp:

- Đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên:
  - Điều trị khởi đầu: Liều nạp clopidogrel 300 mg + acid acetylsalicylic (75 – 325 mg)
  - Điều trị dài hạn hàng ngày: 1 viên clopidogrel/aspirin liều 75 mg/75 mg(*) hoặc 75 mg/100 mg
- Nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên
  - Điều trị khởi đầu: Acid acetylsalicylic ± clopidogrel 300 mg ± thuốc tiêu huyết khối sau khi khởi phát triệu chứng càng sớm càng tốt.

    Không có dữ liệu về sử dụng liều nạp 300 mg clopidogrel trên bệnh nhân cao tuổi (≥ 75 tuổi) bị nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên.
  - Điều trị dài hạn hàng ngày: 1 viên clopidogrel/aspirin liều 75 mg/75 mg(*) hoặc 75 mg/100 mg. Hiệu quả điều trị kết hợp clopidogrel và acid acetylsalicylic > 4 tuần chưa được nghiên cứu.

Ở bệnh nhân can thiệp động mạch vành qua da có đặt stent, clopidogrel và acid acetylsalicylic nên được tiếp tục sử dụng theo khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị theo loại stent và tình trạng đặt stent trên bệnh nhân, hoặc dùng kéo dài đến khi có chỉ định khác, có tính đến nguy cơ huyết khối trên bệnh nhân.

Khi cần dùng acid acetylsalicylic liều > 100 mg, cần sử dụng 2 thuốc riêng biệt chứa clopidogrel và acid acetylsalicylic.

(*)Khi cần dùng clopidogrel/aspirin liều 75 mg/75 mg, có thể sử dụng thuốc Clopiaspirin 75/75.

Dược lý học di truyền

Tình trạng chuyển hóa kém qua CYP2C9 làm giảm đáp ứng kháng tiểu cầu với clopidogrel. Liều clopidogrel cao hơn (liều nạp 600 mg, sau đó dùng liều duy trì 150 mg x 1 lần/ngày) làm tăng đáp ứng kháng tiểu cầu trên bệnh nhân chuyển hóa kém. Cân nhắc sử dụng clopidogrel liều cao hơn trên bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9. Chế độ

liều thích hợp cho đối tượng bệnh nhân này chưa được thiết lập.

Suy thận

Thiếu dữ liệu trên bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Clopiaspirin 75/100 chống chỉ định với bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan

Thiếu dữ liệu trên bệnh nhân suy gan trung bình (những bệnh nhân này có thể bị xuất huyết). **Clopiaspirin 75/100** chống chỉ định với bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả trên trẻ < 18 tuổi chưa được xác định.

Acid acetylsalicylic có thể gây hội chứng Reye (tuy hiếm gặp nhưng có thể gây tử vong) cho trẻ em.

Cách dùng

Uống thuốc với nước, nên uống thuốc trong hoặc ngay sau khi ăn.

Nếu quên uống thuốc, uống ngay khi nhớ ra. Nếu gần với thời điểm dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và uống liều tiếp theo như bình thường.

Nếu cảm thấy không chắc chắn, hãy hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với acid acetylsalicylic, clopidogrel hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy gan nặng.
- Đang có xuất huyết bệnh lý như rối loạn đông máu, xuất huyết nội sọ, xuất huyết tiêu hóa.
- Loét đường tiêu hóa hoặc trợt dạ dày.
- Phụ nữ đang cho con bú.
- Quá mẫn với NSAID; hen phế quản kèm theo viêm mũi có hoặc không có polyp mũi. Bệnh nhân mắc bệnh tế bào mast (mastocytosis) khi sử dụng acid acetylsalicylic có thể gây phản ứng quá mẫn nặng (gồm shock tuần hoàn kèm theo đỏ bừng mặt, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và nôn).
- Suy thận nặng.
- Phụ nữ có thai trong 3 tháng cuối thai kỳ.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chung

Clopidogrel và acid acetylsalicylic gây kéo dài thời gian chảy máu, do đó cần sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao do chấn thương, phẫu thuật hoặc các tình trạng bệnh lý khác như:

- Bệnh nhân cần phẫu thuật mà không muốn có ảnh hưởng kháng tiểu cầu, khi đó cần ngừng dùng **Clopiaspirin 75/100** trước khi phẫu thuật 7 ngày.
- Bệnh nhân có nguy cơ cao xuất huyết nhãn cầu do tổn thương nội nhãn.
- Bệnh nhân có tổn thương có xu hướng gây chảy máu (đặc biệt là ở đường tiêu hóa và nội sọ). Các thuốc có thể gây ra những tổn thương này (như NSAID: *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Thuốc chống viêm không steroid)* không khuyến cáo sử dụng trên bệnh nhân đang dùng clopidogrel/acid acetylsalicylic.
- Bệnh nhân có tiền sử loét tiêu hóa hoặc xuất huyết dạ dày - tá tràng hoặc các triệu chứng nhẹ ở đường tiêu hóa trên do tình trạng này có thể gây loét dạ dày dẫn đến xuất huyết dạ dày.
- Các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa, bao gồm đau dạ dày, ợ nóng, buồn nôn, nôn và xuất huyết dạ dày - ruột có thể xảy ra. Các triệu chứng nhẹ ở dạ dày - ruột như khó tiêu thường gặp và có thể xảy ra tại bất kỳ thời điểm nào khi dùng thuốc. Cần cảnh báo cho bệnh nhân những dấu hiệu loét và xuất huyết đường tiêu hóa, kể cả các trường hợp không có triệu chứng báo trước.
- Bệnh nhân vừa mới có cơn thiếu máu cục bộ thóang qua hoặc đột quỵ có nguy cơ cao tái phát cơn thiếu máu cục bộ do clopidogrel kết hợp với acid acetylsalicylic làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng.

Để phòng ngừa sự kích thích dạ dày do acid acetylsalicylic, **Clopiaspirin 75/100** nên được sử dụng trong hoặc ngay sau ăn.

Do thuốc này có chứa acid acetylsalicylic, cần thận trọng khi sử dụng trên bệnh nhân có tiền sử hen phế quản hoặc dị ứng (do có nguy cơ cao xảy ra phản ứng quá mẫn) hoặc bệnh nhân bị gout (liều thấp acid acetylsalicylic làm tăng nồng độ urat).

Cần sử dụng thuốc dưới sự giám sát chặt chẽ của nhân viên y tế trên bệnh nhân thiếu hụt G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase) do nguy cơ tan huyết.

Do thuốc có chứa acid acetylsalicylic:

- Rượu có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương đường tiêu hóa khi dùng cùng acid acetylsalicylic. Do đó, bệnh nhân cần sử dụng rượu thận trọng khi đang dùng acid acetylsalicylic.
- Bệnh nhân cần được tư vấn về nguy cơ xuất huyết khi dùng rượu kéo dài hoặc rượu mạnh khi đang dùng **Clopiaspirin 75/100.**

Ù tai là 1 dấu hiệu báo trước của tình trạng nhiễm độc salicylat, tuy nhiên dấu hiệu này không thể phát hiện được ở bệnh nhân bị điếc.

Phẫu thuật bắc cầu mạch vành

Khi cần phẫu thuật bắc cầu mạch vành, cần ngừng dùng thuốc **Clopiaspirin 75/100** trước khi tiến hành phẫu thuật ít nhất 7 ngày nhằm làm giảm nguy cơ xuất huyết.

Dược lý học di truyền

Clopidogrel là một tiền thuốc. Sự ức chế kết tập tiểu cầu chủ yếu là do 1 chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel. Sự chuyển hoá của clopidogrel để tạo thành chất chuyển hoá có hoạt tính có thể bị suy giảm ở những người có biến đổi gen quy định CYP2C19 hoặc sử dụng đồng thời các thuốc gây ức chế CYP2C19. Người đột biến gen quy định các enzym khác của hệ CYP450 cũng có thể ảnh hưởng đến sự tạo thành chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel. Ở những bệnh nhân chuyển hoá kém qua CYP2C19 sử dụng liều clopidogrel khuyến cáo, sự tạo thành chất chuyển hoá có hoạt tính ít hơn và tác dụng lên chức năng tiểu cầu kém hơn. Người chuyển hoá kém có hội chứng mạch vành cấp hoặc có can thiệp động mạch vành qua da được điều trị bằng clopidogrel tại liều khuyến cáo có thể có tỷ lệ gặp các biến cố tim mạch cao hơn so với bệnh nhân có chức năng CYP2C19 bình thường. Xét nghiệm phát hiện các genotyp của CYP2C19 có thể được sử dụng như là một biện pháp để xác định chế độ liều điều trị cho bệnh nhân. Mặc dù chế độ điều trị với liều cao hơn trên những bệnh nhân chuyển hoá kém qua CYP2C19 làm tăng đáp ứng kháng tiểu cầu, nhưng kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng vẫn chưa đủ để xác định được chế độ liều phù hợp cho nhóm bệnh nhân này.

Chuyển hoá qua CYP2C19

Sử dụng thuốc ức chế CYP2C19 có thể làm giảm nồng độ của chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel và giảm hiệu quả trên lâm sàng. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời **Clopiaspirin 75/100** cùng các thuốc ức chế CYP2C19. Nếu cần phải sử dụng thuốc ức chế bơm proton (*PPI: Pump Proton Inhibitor*) đồng thời với clopidogrel, cần cân nhắc sử dụng một thuốc ức chế kém CYP2C19 như pantoprazol.

Các thuốc ức chế CYP2C19 bao gồm: Omeprazol và esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin, carbamazepin, oxcarbazepin và cloramphenicol.

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ

Do thiếu dữ liệu nên không khuyến cáo sử dụng clopidogrel trên bệnh nhân đột quỵ do thiếu máu cục bộ (dùng < 7 ngày).

Huyết học

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (rất hiếm gặp) đã được báo cáo sau khi dùng clopidogrel, đôi khi chỉ sau thời gian ngắn sử dụng. Tình trạng này được xác định bởi sự giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu vi mạch với những triệu chứng về thần kinh, suy giảm chức năng thận hoặc sốt. Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối có thể gây tử vong, vì vậy cần được điều trị kịp thời bằng cách thay huyết tương.

Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu bất sản và giảm toàn bộ huyết cầu cũng được báo cáo là rất hiếm gặp khi dùng clopidogrel.

Do nguy cơ gây xuất huyết và các tác dụng không mong muốn về huyết học, cần làm xét nghiệm công thức máu hoặc các xét nghiệm thích hợp khác kịp thời khi có triệu chứng lâm sàng gợi ý sự xuất huyết. Không khuyến cáo sử dụng **Clopiaspirin 75/100** cùng với warfarin do có thể làm tăng mức độ xuất huyết. Khi sử dụng để điều trị lâu dài, sự mất máu có thể dẫn đến thiếu máu do thiếu sắt. **Clopiaspirin 75/100** nên được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có nguy cơ cao chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hay những tình trạng bệnh lý khác và những bệnh nhân đang được điều trị bằng NSAID bao gồm các thuốc ức chế COX-2, heparin, thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa, thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin (*SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor*) hoặc các thuốc tiêu huyết khối. Cần theo dõi bệnh nhân về những dấu hiệu xuất huyết bao gồm xuất huyết không rõ nguyên nhân, đặc biệt là trong tuần đầu điều trị hoặc sau khi can thiệp hoặc phẫu thuật xâm lấn tim.

Rối loạn đông máu mắc phải

Rối loạn đông máu mắc phải đã được báo cáo sau khi sử dụng clopidogrel. Trong trường hợp aPTT *(activated Partial Thromboplastin Time)* kéo dài kèm hoặc không kèm theo xuất huyết, phải cân nhắc khả năng mắc rối loạn đông máu. Bệnh nhân bị rối loạn đông máu mắc phải cần được theo dõi, điều trị bởi bác sĩ chuyên khoa và nên ngừng dùng clopidogrel.

Phản ứng chéo giữa các dẫn chất thienopyridin

Thienopyridin có thể gây phản ứng dị ứng mức độ nhẹ đến nặng như ban da, phù mạch hoặc các phản ứng huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính. Cần đánh giá tiền sử quá mẫn với các thienopyridin (như ticlopidin, prasugrel) trên bệnh nhân. Bệnh nhân bị phản ứng dị ứng hoặc phản ứng về huyết học với 1 thienopyridin có thể có nguy cơ cao xảy ra phản ứng này với các thienopyridin khác. Cần theo dõi phản ứng chéo giữa các dẫn chất thienopyridin.

Suy thận

Thiếu dữ liệu về sử dụng thuốc kết hợp clopidogrel và acid acetylsalicylic trên bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Do đó, cần sử dụng thuốc thận trọng trên nhóm bệnh nhân

này. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về những dấu hiệu ngộ độc salicylat.

Chống chỉ định dùng thuốc này trên bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan

Thiếu dữ liệu về việc sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy gan nhẹ (có thể bị xuất huyết). Do đó, cần sử dụng thận trọng **Clopiaspirin 75/100** trên nhóm bệnh nhân này.

Clopiaspirin 75/100 chống chỉ định với bệnh nhân suy gan nặng.

Ung thư

Không có bằng chứng về tác dụng gây ung thư khi sử dụng clopidogrel trên chuột 78 tuần tuổi và 104 tuần tuổi với liều lên đến 77 mg/kg/ngày (nồng độ thuốc cao khoảng 18 lần so với nồng độ thuốc dự kiến trên bệnh nhân, dựa vào AUC (*Area Under the Curve*) trong huyết tương của chất chuyển hoá chính trong vòng tuần hoàn ở người cao tuổi). Chưa có nghiên cứu về nguy cơ gây ung thư do dùng acid acetylsalicylic.

Độc tính trên gen di truyền

Clopidogrel không gây độc tính di truyền trong 4 nghiên cứu *in vitro* (thử nghiệm Ames, thử nghiệm sửa DNA *(Deoxyribonucleic Acid)* ở tế bào gan chuột, định lượng đột biến gen trên nguyên bào sợi chuột Trung Quốc và phân tích nhiễm sắc thể ở kỳ giữa chu trình tế bào trên tế bào lympho người) và trong 1 thử nghiệm *in vivo* (thử nghiệm về nhân bé ở chuột).

Acid acetylsalicylic không gây độc tính di truyền đến đột biến ngược ở vi khuẩn hoặc đột biến gây tử vong ở ruồi giấm. Tuy nhiên, kết quả về sự tổn thương cấu trúc nhiễm sắc thể trên tế bào động vật có vú lại mâu thuẫn nhau.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Clopidogrel không gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái khi uống liều lên đến 400 mg/kg/ngày.

Acid acetylsalicylic có tác dụng diệt tế bào tinh trùng do ức chế tạo thành prostaglandin ở chuột Long Evans với liều dùng đường uống 250 mg/kg/ngày, nhưng không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột đực Wistar khi dùng đường uống 300 mg/kg/ngày. Mối tương quan trên lâm sàng chưa được biết.

Khi dùng acid acetylsalicylic liều > 500 mg/ngày, có bằng chứng cho thấy thuốc ức chế tổng hợp cyclooxygenase/ prostaglandin có thể làm giảm khả năng sinh sản ở nữ giới do tác động lên buồng trứng. Tác dụng này mất đi khi ngừng thuốc.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng clopidogrel và acid acetylsalicylic trên phụ nữ có thai. Không nên sử dụng thuốc này trong 3 tháng đầu và 3 tháng giữa thai kỳ trừ khi thực sự cần thiết.

Chống chỉ định sử dụng **Clopiaspirin 75/100** cho phụ nữ trong 3 tháng cuối thai kỳ do thuốc có chứa acid acetylsalicylic.

Thực nghiệm trên chuột và thỏ không thấy clopidogrel gây độc tính trên phôi hay gây quái thai.

Dữ liệu độc tính về sinh sản cho thấy acid acetylsalicylic gây quái thai ở một số động vật trong phòng thí nghiệm. Acid acetylsalicylic ức chế tổng hợp prostaglandin. Khi dùng ở giai đoạn cuối thai kỳ, thuốc có thể gây đóng sớm ống động mạch của trẻ, kéo dài thời gian chuyển dạ và làm chậm quá trình sinh con. Acid acetylsalicylic làm kéo dài thời gian chảy máu ở cả trẻ sơ sinh và người mẹ do tác dụng kháng tiểu cầu.

Phụ nữ cho con bú

Chống chỉ định dùng thuốc kết hợp clopidogrel/acid acetylsalicylic cho phụ nữ đang cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy clopidogrel và các chất chuyển hoá của nó được bài tiết qua sữa mẹ. Salicylat cũng bài tiết vào sữa mẹ. Dùng acid acetylsalicylic liều cao kéo dài có thể gây tác dụng không mong muốn trên trẻ sơ sinh.

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

Cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc khi đang dùng thuốc này.

Giống như các thuốc khác, **Clopiaspirin 75/100** có thể gây mệt mỏi hoặc hoa mắt trên một số bệnh nhân. Nếu những dấu hiệu này xảy ra, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

Nếu uống rượu, tình trạng mệt mỏi hoặc hoa mắt có thể trầm trọng hơn.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Acid acetylsalicylic: Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và acid acetylsalicylic có thể xảy ra dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng thuốc này.

Clopiaspirin 75/100 không nên sử dụng đồng thời với các thuốc có chứa salicylat khác, các thuốc làm tăng thải trừ acid uric hoặc NSAID.

Các thuốc chống đông máu đường uống (bao gồm warfarin): Không khuyến cáo dùng đồng thời thuốc chống đông máu đường uống với **Clopiaspirin 75/100** do nguy cơ tăng mức độ xuất huyết.

Thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa: **Clopiaspirin 75/100** nên được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có nguy cơ

xuất huyết cao (chấn thương, phẫu thuật hoặc các tình trạng bệnh lý khác) đang dùng các thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa do có thể xảy ra tương tác dược lực học giữa clopidogrel/acid acetylsalicylic và các thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa.

Thuốc chống đông máu đường tiêm: Tương tác dược lực học giữa clopidogrel/acid acetylsalicylic và heparin có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết. Do đó, cần thận trọng khi dùng đồng thời.

Thuốc kháng tiểu cầu (như eptifibatid, ticlopidin, tirofiban): Tác dụng của clopidogrel/acid acetylsalicylic và các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác có thể tăng lên dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết.

Thuốc tiêu huyết khối: Tính an toàn của việc sử dụng clopidogrel đồng thời với các thuốc tiêu huyết khối (chọn lọc fibrin hoặc không chọn lọc fibrin) và heparin đã được đánh giá trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính. Tỷ lệ xuất huyết nặng trên lâm sàng tương tự như khi sử dụng các thuốc này đồng thời với acid acetylsalicylic. Tính an toàn khi sử dụng kết hợp clopidogrel/acid acetylsalicylic cùng với các thuốc tiêu huyết khối khác chưa được xác định, vì vậy nên dùng thận trọng.

Nicorandil: Dùng đồng thời nicorandil và NSAID (bao gồm aspirin) làm tăng nguy cơ gặp phải các biến chứng đường tiêu hóa nghiêm trọng như loét, thủng hoặc xuất huyết đường tiêu hoá.

Methotrexat: Do thuốc có chứa acid acetylsalicylic, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với methotrexat do acid acetylsalicylic có thể gây ức chế sự thải trừ qua thận của methotrexat dẫn đến độc tính trên tuỷ xương. Salicylat cũng có thể đẩy methotrexat ra khỏi vị trí liên kết với albumin.

Acetazolamid: Khuyến cáo thận trọng khi dùng đồng thời salicylat cùng với acetazolamid do tăng nguy cơ nhiễm toan chuyển hoá.

NSAID: Acid acetylsalicylic khi sử dụng cùng với NSAID có thể làm tăng nguy cơ gặp phải tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hoá bao gồm xuất huyết. Acid acetylsalicylic đẩy diclofenac ra khỏi vị trí liên kết tạo ra tác dụng dẫn đến làm giảm hiệu quả điều trị của diclofenac.

Ibuprofen có thể ức chế tác dụng của acid acetylsalicylic liều thấp lên sự kết tập tiểu cầu khi dùng đồng thời và có thể làm giảm những ảnh hưởng có lợi trên tim mạch của acid acetylsalicylic trên bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao.

Trong 1 nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên người tình nguyện khoẻ mạnh, sử dụng đồng thời clopidogrel và naproxen làm tăng xuất huyết trên đường tiêu hoá. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời NSAID bao gồm cả các thuốc ức chế COX-2 (*Cyclooxygenase – 2*) với **Clopiaspirin 75/100.**

Thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor): SSRI gây ảnh hưởng đến sự hoạt hoá tiểu cầu và làm tăng nguy cơ xuất huyết, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời.

Thuốc làm tăng thải trừ acid uric (probenecid): Acid acetylsalicylic có thể cạnh tranh thải trừ với acid uric, do đó làm giảm tác dụng của thuốc làm tăng thải trừ acid uric; cần thận trọng khi dùng đồng thời 2 thuốc này.

Vaccin thuỷ đậu: Khuyến cáo không dùng acid acetylsalicylic trong 6 tháng sau khi dùng vaccin thuỷ đậu. Các ca mắc hội chứng Reye đã xảy ra sau khi dùng acid acetylsalicylic trong khi nhiễm thuỷ đậu.

Levothyroxin: Acid acetylsalicylic, đặc biệt là khi dùng liều cao hơn 2,0 mg/ngày có thể ức chế hormon tuyến giáp liên kết với protein vận chuyển, dẫn đến làm tăng nguyên phát, thoáng qua hormon tuyến giáp dạng tự do, do đó làm giảm nồng độ hormon tuyến giáp toàn phần. Cần theo dõi nồng độ hormon tuyến giáp khi dùng đồng thời hai thuốc này.

Acid valproic: Sử dụng đồng thời acid acetylsalicylic cùng với acid valproic có thể làm giảm sự liên kết với protein và ức chế sự chuyển hoá của acid valproic, do đó làm tăng nồng độ dạng tự do và nồng độ toàn phần của acid valproic.

Tenofovir: Dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và NSAID có thể làm tăng nguy cơ gây suy thận.

Thuốc được chuyển hoá qua CYP2C9: Trong nghiên cứu *in vitro*, nồng độ cao clopidogrel ức chế CYP2C9 và nồng độ thấp clopidogrel ức chế CYP2B6 và CYP2C19. Do đó, **Clopiaspirin 75/100** có thể làm cản trở chuyển hoá của bupropion, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, diazepam, phenytoin, tamoxifen, tolbutamid, warfarin, fluvastatin và một số NSAID; tuy nhiên chưa có dữ liệu lâm sàng dự đoán về hậu quả của những tương tác này. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời những thuốc này với **Clopiaspirin 75/100.**

Các tương tác khác

Do clopidogrel được chuyển hoá thành dạng có hoạt tính một phần bởi CYP2C19 nên khi sử dụng các thuốc ức chế enzym này có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel và làm giảm hiệu quả điều trị. Không khuyến khích sử dụng đồng thời Clopiaspirin 75/100 cùng với các thuốc ức chế CYP2C19.

Các thuốc ức chế CYP2C19 bao gồm omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, ciprofloxacin,

cimetidin, carbamazepin, oxcarbazepin và cloramphenicol.

Thuốc ức chế bơm proton: Trong 1 nghiên cứu lâm sàng chéo (n = 72) trên người khoẻ mạnh, dùng clopidogrel đơn độc (liều nạp 300 mg, sau đó dùng liều 75 mg/ngày) và omeprazol (80 mg tại cùng thời điểm với clopidogrel) trong 5 ngày, nồng độ chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel giảm 45% (ngày 1) và 40% (ngày 5); tác động ức chế kết tập tiểu cầu giảm 39% (24 giờ) và 21% (ngày 5). Kết quả tương tự đã quan sát được khi dùng omeprazol 80 mg cách 12 giờ.

Trong 1 nghiên cứu lâm sàng chéo (n = 66) trên người khoẻ mạnh dùng clopidogrel (liều nạp 300 mg, sau đó dùng liều 75 mg/ngày) cùng với pantoprazol (80 mg, cùng thời điểm dùng với clopidogrel) trong 5 ngày, nồng độ chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel giảm 20% (ngày 1) và 14% (ngày 5); tác động ức chế kết tập tiểu cầu giảm 15% (24 giờ) và 11% (ngày 5). Kết quả này cho thấy clopidogrel có thể dùng cùng với pantoprazol.

Ảnh hưởng của tương tác dược động học/dược lực học trên lâm sàng về các biến cố tim mạch nặng không nhất quán.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời acid acetylsalicylic cùng với methotrexat, clopropamid, corticosteroid, sulfinpyrazon, probenecid và spironolacton.

Tác dụng hạ đường huyết của clopropamid có thể tăng lên khi dùng đồng thời với acid acetylsalicylic.

Hydrocortison có thể làm tăng độ thanh thải qua thận của salicylat và khi ngừng dùng hydrocortison, nồng độ salicylat trong huyết tương có thể tăng đáng kể. Acid acetylsalicylic có thể đối kháng với tác dụng lợi tiểu của spironolacton. Tốc độ và mức độ hấp thu của acid acetylsalicylic tăng lên bởi caffein. Tỷ lệ được thải trừ của acid acetylsalicylic tăng lên bởi các chất gây kiềm hoá nước tiểu. Acid acetylsalicylic liều cao làm giảm tác dụng thải trừ acid uric của probenecid và sulfinpyrazon.

Không có tương tác dược lực học đáng kể trên lâm sàng khi dùng đồng thời clopidogrel cùng với atenolol, nifedipin, hoặc cả atenolol và nifedipin.

Tác dụng dược lý của clopidogrel không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng cùng phenobarbital hoặc oestrogen.

Một nghiên cứu sử dụng warfarin cùng với clopidogrel liều 75 mg/ngày (n = 20) hoặc placebo (n = 23) cho thấy không có sự thay đổi về dược động học của S-warfarin (cơ chất của CYP2C9) và giá trị INR ở bệnh nhân dùng warfarin trong thời gian dài (≥ 2 tháng). Sử dụng đồng thời clopidogrel cùng với warfarin làm tăng nguy cơ xuất huyết do tác dụng độc lập đến sự cầm máu.

Dược động học của digoxin hoặc theophyllin không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với clopidogrel. Các antacid không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu của clopidogrel.

CYP2C8

Clopidogrel làm tăng nồng độ của repaglinid ở người tình nguyện khoẻ mạnh. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sự tăng nồng độ repaglinid là do sự ức chế CYP2C8 gây ra bởi các chất chuyển hoá glucuronid của clopidogrel. Cần thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel và các thuốc chuyển hoá bước đầu bởi CYP2C8 (như repaglinid, paclitaxel) do nguy cơ làm tăng nồng độ thuốc trong thuyết tương của các thuốc này.

Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACEI: Angiotensin Convert Enzyme Inhibitor) hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin (ARB: Angiotensin Receptor Blocker), thuốc chống viêm và thuốc lợi tiểu thiazid: Các thuốc này khi sử dụng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ suy thận, kể cả các thuốc dạng kết hợp nhiều hoạt chất trong cùng 1 nhóm. Cần thận trọng khi dùng kết hợp các thuốc này, đặc biệt là ở người cao tuổi và bệnh nhân đã bị suy thận. Cần theo dõi chức năng thận (creatinin huyết tương) khi bắt đầu điều trị đồng thời các thuốc này và sau đó định kì kiểm tra lại.

Các tương tác với acid acetylsalicylic liều cao: Các tương tác giữa acid acetylsalicylic liều cao (dùng để chống viêm) đã được báo cáo khi dùng cùng với các thuốc sau: Alendronat, ACEI, thuốc chống co giật (phenytoin, acid valproic), thuốc chẹn β, corticosteroid đường toàn thân, thuốc lợi tiểu, SSRI, spironolacton, verapamil, thuốc làm hạ đường huyết và zafirlukast.

Các thử nghiệm lâm sàng sử dụng kết hợp clopidogrel và acid acetylsalicylic với liều duy trì ≤ 325 mg, sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn β, ACEI, thuốc chẹn kênh calci, thuốc hạ cholesterol, thuốc giãn động mạch, thuốc điều trị đái tháo đường (bao gồm cả insulin), thuốc chống động kinh, các thuốc thay thế hormon và thuốc kháng GPIIb/IIIa cho thấy không xảy ra các tương tác nghiêm trọng trên lâm sàng.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Báo ngay cho bác sĩ nếu gặp phải các tác dụng không mong muốn sau:

- Sốt, dấu hiệu của nhiễm khuẩn hoặc mệt mỏi. Điều này có thể là do giảm tế bào máu.

- Dấu hiệu của bệnh gan như vàng da và/hoặc vàng mắt, có thể có hoặc không có chảy máu với biểu hiện trên da là các chấm đỏ, và/hoặc lú lẫn.
- Sưng miệng hoặc các rối loạn trên da như ban da và ngứa, phồng rộp da. Đây có thể là dấu hiệu của phản ứng dị ứng.

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của thuốc là chảy máu.

Có thể xảy ra chảy máu dạ dày hoặc ruột, bầm tím hoặc tụ máu (chảy máu bất thường hoặc bầm tím dưới da), chảy máu mũi, tiểu máu. Trong một số ít trường hợp, đã có báo cáo về chảy máu ở mắt, bên trong đầu (đặc biệt là ở người cao tuổi), phổi hoặc các khớp.

Nếu kéo dài thời gian chảy máu khi đang dùng Clopiaspirin 75/100:

Nếu bệnh nhân bị thương, có thể cần nhiều thời gian để cầm máu hơn bình thường. Điều này có mối liên quan đến tác dụng của thuốc là ngăn ngừa tạo thành cục máu đông. Đối với các vết thương nhỏ do đứt tay, cạo râu thường không đáng lo ngại. Tuy nhiên, nếu lo ngại về vấn đề chảy máu, bệnh nhân cần trực tiếp hỏi bác sĩ.

Tóm tắt các ADR

Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)

Mạch máu: Tụ máu

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Chảy máu cam

Tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu.

Da và mô dưới da: Bầm tím

Toàn thân và tại vị trí dùng thuốc: Chảy máu tại vị trí tiêm.

Ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100)

Máu và hệ lympho: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, bệnh bạch cầu ưa acid.

Hệ thần kinh: Xuất huyết nội sọ (một số ca tử vong đã được báo cáo, đặc biệt là ở người cao tuổi), đau đầu, dị cảm, chóng mặt.

Mắt: Chảy máu mắt (kết mạc, nhãn cầu, võng mạc).

Tiêu hóa: Loét dạ dày và tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi.

Da và mô dưới da: Ban da, ngứa, xuất huyết da

Thận và đường niệu: Tiểu ra máu

Xét nghiệm: Kéo dài thời gian chảy máu, giảm số lượng bạch cầu đa nhân trung tính, giảm số lượng tiểu cầu

Hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1000)

Máu và hệ lympho: Giảm bạch cầu đa nhân trung tính, bao gồm giảm bạch cầu đa nhân trung tính nặng.

Tai và ốc tai: Chóng mặt

Tiêu hóa: Xuất huyết sau phúc mạc

Hệ sinh sản và tuyến vú: Nữ hóa tuyến vú

Rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000) hoặc không rõ tần suất

Máu và hệ lympho: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu, giảm mật độ xương*, thiếu máu bất sản, giảm cả 3 dòng tế bào máu, giảm 2 dòng tế bào máu*, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, rối loạn đông máu mắc phải, thiếu máu, thiếu máu tan máu trên bệnh nhân thiếu hụt G6PD*.

Tim mạch: Hội chứng Kounis (đau thắt ngực do dị ứng co thắt mạch hoặc nhồi máu cơ tim do dị ứng) do quá mẫn với acid acetylsalicylic* hoặc clopidogrel**.

Hệ miễn dịch: Shock phản vệ*, rối loạn huyết tương, phản ứng phản vệ, quá mẫn do phản ứng chéo giữa các thienopyridin (như ticlopidin, prasugrel)**, làm trầm trọng hơn các triệu chứng dị ứng thức ăn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết*, gout*.

Tâm thần: Ảo giác, lú lẫn.

Hệ thần kinh: Rối loạn vị giác.

Tai và ốc tai: Mất thính lực* hoặc ù tai*

Mạch máu: Chảy máu nặng, chảy máu tại vết mổ, viêm mạch máu (bao gồm vết bầm tím Henoch-Schönlein*), hạ huyết áp

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Chảy máu đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, viêm phổi, phù phổi không do tim khi quá mẫn hoặc sử dụng acid acetylsalicylic kéo dài*, viêm phổi tăng bạch cầu ưa acid.

Tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa và sau phúc mạc gây tử vong, viêm tụy, rối loạn đường tiêu hóa trên (viêm thực quản, loét thực quản, thủng, viêm trợt dạ dày, viêm trợt tá tràng, loét hoặc thủng dạ dày-tá tràng)*, rối loạn đường tiêu hóa dưới (loét hỗng tràng và hồi tràng, loét đại tràng và trực tràng, viêm đại tràng và thủng ruột)*; triệu chứng dạ dày-ruột vùng thượng vị* như đau dạ dày. Các phản ứng tại đường tiêu hóa do acid acetylsalicylic có thể hoặc không gây xuất huyết, và có thể xảy ra tại bất kể liều dùng nào và trên những bệnh nhân có hoặc không có triệu chứng báo trước hoặc có tiền sử về các biến cố đường tiêu hóa nghiêm trọng*. Viêm đại tràng (bao gồm loét đại tràng hoặc viêm đại tràng tăng tế bào lympho), viêm dạ dày, viêm tụy cấp do quá mẫn với acid salicylic*

Gan mật: Suy gan cấp, tổn thương gan, bệnh tế bào gan*, viêm gan, tăng enzym gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường, viêm gan mạn tính*

Da và mô dưới da: Viêm da bọng nước (hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, phù mạch, hội chứng quá mẫn do thuốc, hội chứng phát ban do thuốc, ban đỏ trên da hoặc tróc da, mày đay, eczema, lichen phẳng, ban thuốc cố định*

Cơ và mô liên kết: Tụ máu tại khớp, viêm khớp, đau khớp, đau cơ

Thận và tiết niệu: Suy thận*, suy thận cấp (đặc biệt là ở bệnh nhân đã bị suy thận, bệnh tim mất bù, hội chứng thận hư hoặc sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu)*, viêm cầu thận, tăng creatinin máu

Toàn thân và tại vị trí dùng thuốc: Sốt, phù*

*: *Thông tin được báo cáo chưa rõ tần suất liên quan đến acid acetylsalicylic*

**: *Thông tin chưa rõ tần suất liên quan đến clopidogrel*

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Clopidogrel

Theo dõi định kì các thông số các dấu hiệu thiếu máu, hemoglobin, hematocrit trong quá trình điều trị bằng clopidogrel. Thay huyết tương cấp cứu trong trường hợp giảm tiểu cầu.

Acid acetylsalicylic

ADR trên hệ thần kinh trung ương có thể hồi phục hoàn toàn trong vòng 2 – 3 ngày sau khi ngừng thuốc. Nếu có các triệu chứng chóng mặt, ù tai, giảm thính lực hoặc tổn thương gan, phải ngừng thuốc. Ở người cao tuổi, nên điều trị với liều aspirin thấp nhất có hiệu lực và trong thời gian ngắn nhất có thể được. Điều trị sốc phản vệ do aspirin với liệu pháp giống như khi điều trị các phản ứng phản vệ cấp tính. Adrenalin là thuốc chọn lọc và thường kiểm soát dễ dàng chứng phù mạch và mày đay.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Chưa có thông tin về sự quá liều của thuốc kết hợp clopidogrel và acid acetylsalicylic.

Clopidogrel

Trên động vật, clopidogrel (uống liều duy nhất ≥ 1.500 mg/kg) gây viêm hoại tử - xuất huyết dạ dày, viêm thực quản và viêm ruột ở chuột nhắt, chuột cống và khỉ đầu chó. Hoại tử ống thận và viêm thận kẽ cũng được báo cáo trên chuột nhắt.

Quá liều clopidogrel có thể làm kéo dài thời gian chảy máu và gây biến chứng.

Acid acetylsalicylic

Quá liều acid acetylsalicylic được thể hiện bởi các triệu chứng sau:

- Quá liều trung bình: Ù tai, điếc, hoa mắt, đau đầu, chóng mặt, lú lẫn và các triệu chứng đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn và đau dạ dày).
- Quá liều nặng: Sốt, tăng thông khí, nhiễm toan ceton, nhiễm kiềm hô hấp, nhiễm toan chuyển hóa, hôn mê, truỵ tim mạch, suy hô hấp, hạ đường huyết nặng, xuất huyết.
- Phù phổi không do tim có thể xảy ra khi quá liều cấp tính và mạn tính acid acetylsalicylic.

Cách xử trí

Quá liều clopidogrel

Cần cân nhắc biện pháp điều trị thích hợp nếu xuất huyết. Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi quá liều clopidogrel. Nếu cần nhanh chóng khắc phục thời gian chảy máu, có thể truyền tiểu cầu để đảo ngược tác dụng của clopidogrel.

Quá liều acid acetylsalicylic

Trong trường hợp quá liều nặng, biện pháp xử trí bao gồm: Nhập viện nếu cần thiết, kiểm soát cân bằng acid - base, có thể phải thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc nếu cần thiết.

Ngoài các biện pháp hỗ trợ tổng quát, quá liều acid acetylsalicylic còn được điều trị bằng gây bài niệu bằng cách kiềm hóa nước tiểu, khôi phục cân bằng acid - base và điện giải. Có thể truyền natri bicarbonat và kali clorid.

DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: B01AC30

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu ngoại trừ heparin.

Clopidogrel

Clopidogrel là một chất ức chế kết tập tiểu cầu mạnh và đặc hiệu. Tiểu cầu có vai trò hình thành cục máu đông trong các trường hợp mắc bệnh xơ vữa động mạch và huyết khối. Sử dụng thuốc kháng tiểu cầu trong thời gian dài có hiệu quả phòng ngừa đột quỵ do thiếu máu cục bộ, nhồi máu cơ tim và tử vong do mạch máu ở bệnh nhân có nguy cơ cao gặp phải những tình trạng này, bao gồm bệnh nhân bị xơ vữa động mạch hoặc có tiền sử mắc bệnh huyết khối.

Clopidogrel ức chế chọn lọc sự liên kết giữa ADP (Adenosine diphosphate) và receptor của nó trên tiểu cầu dẫn đến ức chế hoạt hóa phức hợp GPIIb/IIIa qua trung gian ADP, do đó làm ức chế kết tập tiểu cầu. Sự chuyển hóa sinh học của clopidogrel rất cần thiết để tạo ra tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hóa có hoạt tính – một dẫn xuất thiol – được tạo thành từ quá trình oxy hóa clopidogrel thành 2- oxo clopidogrel rồi sau đó bị thuỷ phân. Chất chuyển hóa có hoạt tính (đã được nghiên cứu *in vitro*) liên kết nhanh và không thuận nghịch với receptor P2Y12 của ADP trên tiểu cầu, dẫn đến ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel cũng gây ức chế kết tập tiểu cầu bằng cách ức chế sự khuếch đại hoạt hóa tiểu cầu do giải phóng ADP. Do liên kết không thuận nghịch, tiểu cầu bị tác động bởi thuốc đến hết vòng đời của nó và chức năng tiểu cầu được hồi phục khi đủ số lượng tiểu cầu mới được sinh ra (thường khoảng 7 ngày).

Sự ức chế kết tập tiểu cầu phụ thuộc vào liều và có ý nghĩa thống kê được ghi nhận trong vòng 2 giờ sau khi uống liều duy nhất clopidogrel. Liều nhắc lại 75 mg/ngày tạo ra tác dụng ức chế đáng kể kết tập tiểu cầu thông qua ADP từ

ngày đầu tiên; tác dụng này tiếp tục tăng và đạt trạng thái ổn định từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 7. Khi đạt được trạng thái ổn định, giá trị trung bình của mức độ ức chế khi dùng liều 75 mg/ngày trong khoảng 40 – 60%. Sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu dần trở về giá trị bình thường trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị.

Acid acetylsalicylic

Acid acetylsalicylic gây ức chế kết tập tiểu cầu do ức chế không thuận nghịch cyclo-oxygenase tiểu cầu và sự tạo thành thromboxan A2 - chất cảm ứng kết tập tiểu cầu và co mạch. Tác dụng này kéo dài đến hết vòng đời của tiểu cầu.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

❖ **Clopidogrel**

Hấp thu

Sau khi uống liều duy nhất và liều lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của clopidogrel (khoảng 2,2 - 2,5 ng/ml) đạt được khoảng 45 phút sau khi uống thuốc. Sự hấp thu đạt được ít nhất là 50% do được dựa vào sự thải trừ qua nước tiểu của chất chuyển hóa của clopidogrel.

Phân bố

Trong nghiên cứu *in vitro*, clopidogrel và chất chuyển hóa lưu hành chính liên kết thuận nghịch với protein huyết tương người (tương ứng là 98% và 94%).

Chuyển hóa

Clopidogrel là một tiền thuốc, bị thuỷ phân mạnh tại gan bởi enzym carboxylesterase 1. Trong nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*, clopidogrel được chuyển hóa theo 2 con đường chính:

- Thứ nhất là qua trung gian esterase và sau đó tham gia vào quá trình thuỷ phân tạo dẫn xuất acid carboxylic không có tác dụng dược lý (85% chất chuyển hóa trong vòng tuần hoàn). Nồng độ đỉnh trung bình của chất chuyển hóa này (khoảng 3.600 ng/ml sau khi uống liều duy nhất 75 mg) đạt được khoảng 45 phút sau khi uống. Trong nghiên cứu *in vitro*, khi có mặt ethyl alcohol, tỷ lệ thuỷ phân clopidogrel giảm, một số phần bị chuyển hóa thành ethyl clopidogrel.
- Thứ 2 là qua hệ enzym cytochrom P450 tại đường tiêu hóa và tại gan tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là dẫn xuất của thiol, chất chuyển hóa này thường được tạo thành từ chất chuyển hóa trung gian là 2-oxo clopidogrel. Con đường chuyển hóa này được thực hiện gián tiếp qua hệ enzym cytochrom P450 gồm CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 và CYP2B6. Chất chuyển hóa dạng thiol có tác dụng dược lý được phân lập *in vitro*, liên kết nhanh và không thuận nghịch với thụ thể trên tiểu cầu, do đó ức chế sự kết tập tiểu cầu. Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng người có đột biến gen làm mất chức năng enzym CYP2C9 và CYP2C19 thường có nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính thấp hơn và hoạt động của tiểu cầu chưa bị ảnh hưởng bởi thuốc cao hơn; do đó clopidogrel ít có hiệu quả trên những người chuyển hóa kém này.

Dược động học của chất chuyển hóa chính trong vòng tuần hoàn có tính tuyến tính với liều clopidogrel trong khoảng 50 – 150 mg.

Thải trừ

Sau khoảng 120 giờ uống 1 liều clopidogrel được đánh dấu bởi ^{14}C, khoảng 50% được thải trừ qua nước tiểu và khoảng 46% trong phân. Sau khi dùng liều duy nhất đường uống 75 mg, clopidogrel có thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa chính trong vòng tuần hoàn là 8 giờ sau khi dùng liều duy nhất và liều lặp lại.

❖ **Acid acetylsalicylic**

Hấp thu

Sau khi hấp thu, acid acetylsalicylic được thuỷ phân tạo thành acid salicylic. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của acid salicylic đạt được trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc, do đó không thể phát hiện được acid acetylsalicylic trong huyết tương sau khi uống thuốc 1,5 – 4 giờ. Thức ăn không làm thay đổi đáng kể đến sinh khả dụng của thuốc.

Phân bố

Acid acetylsalicylic liên kết yếu với protein huyết tương và thể tích phân bố biểu kiến thấp (10 l). Chất chuyển hóa (acid salicylic) liên kết mạnh với protein huyết tương, nhưng liên kết này phụ thuộc nồng độ (không tuyến tính). Tại nồng độ thấp (< 100 µg/ml), khoảng 90% acid salicylic liên kết với albumin. Acid salicylic phân bố rộng tới tất cả các mô và các mạch máu trong cơ thể, bao gồm cả hệ thần kinh trung ương, sữa mẹ và mô của thai nhi.

Chuyển hóa và thải trừ

Acid acetylsalicylic nhanh chóng được thuỷ phân bởi enzym carboxylesterase 2 trong ruột và gan tạo thành acid salicylic, thời gian bán thải $t_{1/2}$ = 0,3 - 0,4 giờ khi dùng acid acetylsalicylic liều 75 - 100 mg. $T_{1/2}$ trong huyết tương của acid salicylic khoảng 2 giờ. Acid salicylic liên hợp chủ yếu tại gan tạo acid salicyluric, một glucuronid phenolic, một acyl glucuronid và một lượng nhỏ các chất chuyển hóa khác. Sự chuyển hóa bị bão hoà và độ thanh thải thuốc giảm khi nồng độ thuốc trong huyết tương cao do khả năng chuyển hóa của gan có giới hạn. Sau khi dùng liều gây độc (10-20 g), $t_{1/2}$ của thuốc trong huyết tương có thể tăng lên đến > 20 giờ. Khi dùng liều acid acetylsalicylic cao, sự thải trừ của acid salicylic tuân theo động học bậc 0 (tỷ lệ thải trừ không phụ thuộc vào nồng độ trong huyết tương),

với $t_{1/2}$ biểu kiến ≥ 6 giờ. Sự thải trừ qua thận của hoạt chất dưới dạng không biến đổi phụ thuộc vào pH nước tiểu. Nếu pH nước tiểu tăng > 6,5, độ thanh thải qua thận của salicylat dạng tự do tăng từ < 5% lên đến > 80%. Khoảng 10% liều điều trị được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng acid salicylic, 75% dưới dạng acid salicyluric và 10% phenolic- và 5% acyl-glucuronid của acid salicylic.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa chính trong vòng tuần hoàn tăng đáng kể ở người cao tuổi (≥ 75 tuổi), tuy nhiên không ảnh hưởng đến sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu. Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận

Chống chỉ định dùng kết hợp clopidogrel và acid acetylsacicylic trên bệnh nhân suy thận nặng.

Sau khi uống nhắc lại liều 75 mg/ngày, nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa chính trong vòng tuần hoàn trên bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr} = 5 - 15 ml/phút) thấp hơn so với người suy thận trung bình (Cl_{cr} = 30 - 60 ml/phút) và người khỏe mạnh. Mặc dù sự ức chế kết tập tiểu cầu thấp hơn 25% nhưng thời gian chảy máu vẫn tương tự như người khỏe mạnh khi dùng liều 75 mg/ngày. Kinh nghiệm sử dụng thuốc kết hợp clopidogrel và acid acetylsalicylic còn hạn chế trên bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình. Do đó, cần thận trọng khi dùng thuốc trên nhóm bệnh nhân này.

Suy gan

Chống chỉ định dùng clopidogrel/acid acetylsalicylic trên bệnh nhân suy gan nặng.

Thiếu dữ liệu trên bệnh nhân suy gan trung bình (có nguy cơ bị xuất huyết). Do đó cần sử dụng thuốc thận trọng trên đối tượng bệnh nhân này.

Chuyển hóa kém qua CYP2C9 và CYP2C19

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy người giảm chức năng của CYP2C9 và CYP2C19 thường có nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính và tác động trên chức năng tiểu cầu thấp hơn; do đó clopidogrel kém hiệu quả hơn trên những bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9 và CYP2C19.

Giới tính

Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa chính trong vòng tuần hoàn của clopidogrel không khác nhau đáng kể giữa nam và nữ. Trong 1 nghiên cứu nhỏ so sánh giữa 2 giới cho thấy sự ức chế kết tập tiểu cầu qua ADP kém hơn ở nữ giới, nhưng không có sự khác biệt về thời gian chảy máu. Trong nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với cỡ mẫu lớn (nghiên cứu CAPRIE, so sánh clopidogrel với acid acetylsalicylic trên bệnh nhân có nguy cơ thiếu máu cục bộ), các tác dụng không mong muốn và các bất thường trong kết quả xét nghiệm là tương tự nhau giữa 2 giới.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn nhà sản xuất

SẢN XUẤT TẠI

SaVipharm
TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(SaVipharm J.S.C)

Lô Z.01-02-03a, Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.28) 37700142-144

Fax: (84.28) 37700145

CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TL. CỤC TRƯỞNG
KT. TRƯỞNG PHÒNG ĐĂNG KÝ THUỐC
PHÓ TRƯỞNG PHÒNG

Lương Thu Vinh

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 26 tháng 10 năm 2018

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (CL - KHCN)

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

DS. LÊ THANH BÌNH