Copia 751/100

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 852 / QĐ-QLD

Hà Nội, ngày 21 tháng 12 năm 2020

TRƯỞNG PHÒNG KINH DOANH
Trương Quốc Hùng

QUYẾT ĐỊNH

Về việc ban hành danh mục thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam - Đợt 168

CỤC TRƯỞNG CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Căn cứ Luật Dược số 105/2016/QH13 ngày 06/4/2016;

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20/6/2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Căn cứ Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Quyết định số 7868/QĐ-BYT ngày 28/12/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Cục Quản lý Dược thuộc Bộ Y tế;

Căn cứ kết luận của Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế;

Xét đề nghị của Trưởng phòng Đăng ký thuốc, Cục Quản lý Dược,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này danh mục 337 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam - Đợt 168, cụ thể:

1. Danh mục 316 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam hiệu lực 05 năm (*Phụ lục I kèm theo*). Các thuốc tại Danh mục này có số đăng ký với ký hiệu VD-...-20 và hiệu lực 05 năm kể từ ngày ký ban hành Quyết định này.

2. Danh mục 21 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam hiệu lực 03 năm (*Phụ lục II kèm theo*). Các thuốc tại Danh mục này có số đăng ký với ký hiệu VD3-...-20 và hiệu lực 03 năm kể từ ngày ký ban hành Quyết định này.

Điều 2. Cơ sở sản xuất và cơ sở đăng ký thuốc có trách nhiệm:

1. Sản xuất thuốc theo đúng các hồ sơ, tài liệu đã đăng ký với Bộ Y tế và phải in số đăng ký được Bộ Y tế Việt Nam cấp lên nhãn thuốc.

2. Chỉ được sản xuất, đưa ra lưu hành các thuốc kiểm soát đặc biệt khi có Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược phạm vi kinh doanh thuốc phải kiểm soát đặc biệt phù hợp với phạm vi hoạt động của cơ sở đáp ứng quy định tại khoản 5 Điều 143 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08/5/2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật Dược.

3. Thực hiện việc cập nhật tiêu chuẩn chất lượng của thuốc theo quy định tại Thông tư số 11/2018/TT-BYT ngày 04/5/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

4. Thực hiện, phối hợp với cơ sở nhập khẩu thực hiện theo đúng quy định tại Công văn số 5853/QLD-CL ngày 19/4/2019 của Cục Quản lý Dược về việc kiểm tra chất lượng nguyên liệu làm thuốc nhóm sartan đối với các thuốc thuộc danh mục tại Điều 1 có chứa dược chất thuộc nhóm sartan.

5. Cập nhật nhãn thuốc, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc theo quy định tại Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc trong thời hạn 06 tháng kể từ ngày ký ban hành Quyết định này, theo hình thức thay đổi, bổ sung giấy đăng ký lưu hành thuốc quy định tại Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

6. Phối hợp với các cơ sở điều trị để thực hiện theo đúng các quy định hiện hành về thuốc kê đơn, theo dõi an toàn, hiệu quả, tác dụng không mong muốn của thuốc trên người Việt Nam và tổng hợp, báo cáo theo quy định tại Điều 5 Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc đối với các thuốc thuộc Phụ lục II ban hành kèm theo Quyết định này (số đăng ký có ký hiệu VD3-.....-20).

7. Cơ sở đăng ký thuốc phải bảo đảm duy trì điều kiện hoạt động trong thời gian hiệu lực của giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Trong trường hợp không còn đáp ứng đủ điều kiện hoạt động, cơ sở đăng ký phải có trách nhiệm thực hiện thay đổi cơ sở đăng ký theo quy định tại Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc trong thời hạn 30 ngày kể từ ngày cơ sở đăng ký không còn đủ điều kiện hoạt động.

8. Cơ sở sản xuất thuốc phải bảo đảm các điều kiện hoạt động của cơ sở sản xuất trong thời hạn hiệu lực của giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

Điều 4. Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương và Giám đốc cơ sở sản xuất và cơ sở đăng ký có thuốc tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:
- Như Điều 4;
- Bộ trưởng BYT (để b/c);
- TT. Trương Quốc Cường (để b/c);
- Cục Quân y - Bộ Quốc phòng, Cục Y tế - Bộ Công an;
- Cục Y tế GTVT - Bộ Giao thông vận tải;
- Tổng Cục Hải quan - Bộ Tài chính;
- Bảo hiểm xã hội Việt Nam;
- Bộ Y tế: Vụ PC, Cục QLYDCT, Cục QLKCB, Thanh tra Bộ, Văn phòng HĐTV cấp GĐKLH thuốc, NLLT;
- Viện KN thuốc TƯ, Viện KN thuốc TP. HCM;
- Tổng Công ty Dược Việt Nam - Công ty CP;
- Các Bệnh viện, Viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế;
- Cục QLD: P.QLKDD, P.QLCLT, P.PCTTra, P.QLGT; Website;
- Lưu: VT, ĐKT(15b).

CỤC TRƯỞNG

CỘNG HÒA X.H.C.N VIỆT NAM
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
BỘ Y TẾ

Vũ Tuấn Cường

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

PHỤ LỤC I. DANH MỤC 316 THUỐC SẢN XUẤT TRONG NƯỚC ĐƯỢC CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH TẠI VIỆT NAM HIỆU LỰC 05 NĂM - ĐỢT 168

Ban hành kèm theo quyết định số 652/QĐ-QLD, ngày 21/12/2020

1. Công ty đăng ký: Chi nhánh công ty TNHH sản xuất - kinh doanh dược phẩm Đam San *(Đ/c: Gian E22-E23 - Trung tâm thương mại dược phẩm và trang thiết bị y tế - 134/1 Tô Hiến Thành - Phường 15 - Quận 10 - TP. Hồ Chí Minh - Việt Nam)*

1.1 Nhà sản xuất: Công ty TNHH dược phẩm USA - NIC (USA - NIC Pharma) *(Đ/c: Lô 11D đường C - KCN Tân Tạo - Phường Tân Tạo A - Quận Bình Tân - TP. Hồ Chí Minh - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
1	Cistinic	L-Cystin 500mg; Vitamin B6 (Pyridoxin HCl) 50mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 03 vỉ x 10 viên; Hộp 05 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên; Hộp 03 vỉ x 20 viên; Hộp 06 vỉ x 20 viên	VD-34611-20

2. Công ty đăng ký: Công ty cổ phần dược - trang thiết bị y tế Bình Định (Bidiphar) *(Đ/c: 498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, TP. Qui Nhơn, Bình Định - Việt Nam)*

2.1 Nhà sản xuất: Công ty cổ phần dược - trang thiết bị y tế Bình Định (Bidiphar) *(Đ/c: 498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, TP. Qui Nhơn, Bình Định - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
2	Bimezol I.V. 5mg/ml	Metronidazol 500mg/100ml	Dung dịch tiêm truyền	36 tháng	BP 2018	Hộp 1 chai x 100ml	VD-34612-20
3	Clyodas 600mg/4ml	Clindamycin (dưới dạng Clindamycin phosphat) 600mg/4ml	Dung dịch tiêm	24 tháng	USP 40	Hộp 1 ống, 5 ống, 10 ống, 50 ống x 4ml	VD-34613-20
4	Natri clorid 0,9%	Natri clorid 0,9%	Dung dịch dùng ngoài	36 tháng	BP 2018	Chai 500ml, chai 1000ml	VD-34614-20
5	Tinidazol	Tinidazol 500mg/100ml	Dung dịch tiêm truyền	36 tháng	CP 2015	Thùng 48 chai x 100ml	VD-34615-20

		mg					

34. Công ty đăng ký: Công ty cổ phần dược phẩm quốc tế CTT Việt Nam *(Đ/c: Lô 38 - N01 khu tái định cư tập trung, phường Phúc Diễn, quận Bắc Từ Liêm, Tp.Hà Nội - Việt Nam)*

34.1 Nhà sản xuất: Công ty cổ phần liên doanh dược phẩm Éloge France Việt Nam *(Đ/c: Khu công nghiệp Quế Võ, xã Phương Liễu, huyện Quế Võ, tỉnh Bắc Ninh - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
113	CTTZil 500	Cefprozil (dưới dạng Cefprozil monohydrat) 500mg	Viên nang cứng	36 tháng	TCCS	Hộp 03 vỉ x 04 viên	VD-34723-20

35. Công ty đăng ký: Công ty cổ phần dược phẩm SaVi *(Đ/c: Lô Z 01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, Tp. HCM - Việt Nam)*

35.1 Nhà sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm SaVi *(Đ/c: Lô Z 01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, Tp. HCM - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
114	Betahistine dihydrochloride 16	Betahistin dihydrochlorid 8 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34724-20
115	Betahistine dihydrochloride 24	Betahistin dihydrochlorid 24 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34725-20
116	Betahistine dihydrochloride 8	Betahistin dihydrochlorid 8 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34726-20
117	Clopiaspirin 75/100	Clopidogrel (dưới dạng Clopidogrel bisulfat) 75mg; Acid acetylsalicylic 100mg	Viên nén bao phim	24 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34727-20
118	Clopiaspirin 75/75	Clopidogrel (dưới dạng Clopidogrel bisulfat) 75mg; Acid acetylsalicylic 75 mg	Viên nén bao phim	24 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34728-20
119	Creamec 10/100	levodopa 100 mg; Carbidopa (dưới dạng Carbidopa monohydrat) 10 mg	Viên nén	24 tháng	USP 40	Hộp 3 vỉ x 10 viên, Chai 100 viên	VD-34729-20

120	Fasmat 80	Febuxostat 80 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34730-20
121	KedexSaVi	Dexketoprofen (dưới dạng Dexketoprofen trometamol) 25 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34731-20
122	Methocarbamol 500	Methocarbamol 500 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	USP 41	Hộp 3 vỉ x 10 viên. Hộp 1 chai x 100 viên	VD-34732-20
123	Piridesavi 2	Glimepirid 2 mg;	Viên nén	24 tháng	USP 40	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34733-20
124	Savidimin 1000	Diosmin 900 mg; Hesperidin 100 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 2 vỉ x 15 viên; hộp 4 vỉ x 15 viên	VD-34734-20
125	Spiramicin savi 1.5M	Spiramycin 1.500.000 IU	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34735-20
126	Spiramycin Savi 3.0 M	Spiramycin 3.000.000 IU	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34736-20
127	Stazemid 40/10	Simvastatin 40 mg; Ezetimib 10 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34737-20
128	Unvirex 250	Natri divalproat tương đương acid valproic 250 mg;	Viên nén bao phim tan trong ruột	36 tháng	USP 40	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD-34738-20

36. Công ty đăng ký: Công ty cổ phần dược phẩm Tipharco *(Đ/c: Lô 08, 09 cụm công nghiệp và tiểu thủ công nghiệp Tân Mỹ Chánh, Phường 9, TP Mỹ Tho, Tiền Giang - Việt Nam)*

36.1 Nhà sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm Tipharco *(Đ/c: 15 Đốc Binh Kiều, phường 2, thành phố Mỹ Tho, tỉnh Tiền Giang - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
129	Auclanityl 500mg/125mg	Mỗi gói 3,8g chứa: Amoxicilin (dưới dạng Amoxicilin trihydrat) 500mg; Clavulanic acid (dưới dạng Kali clavulanat/syloid) 125mg	Thuốc cốm pha hỗn dịch uống	24 tháng	TCCS	Hộp 12, 20 gói x 3,8g	VD-34739-20
130	Cefalexin 250mg	Cefalexin (dưới dạng Cefalexin monohydrat) 250mg	Viên nang cứng	36 tháng	TCCS	Hộp 10 vỉ x 10 viên, hộp 100 vỉ x 10 viên, chai 100 viên, chai 200 viên	VD-34740-20

81. Công ty đăng ký: Công ty TNHH Thai Nakorn Patana Việt Nam *(Đ/c: 636 Nguyễn Tất Thành, Phường 9, TP. Tuy Hòa, Phú Yên - Việt Nam)*

81.1 Nhà sản xuất: Công ty TNHH Thai Nakorn Patana Việt Nam *(Đ/c: 636 Nguyễn Tất Thành, Phường 9, TP. Tuy Hòa, Phú Yên - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
314	Nasolin P.L	Clorpheniramin maleat 4mg; Phenylephrin HCl 10mg	Viên nén	36 tháng	TCCS	Hộp 1 vỉ x 10 viên	VD-34924-20

82. Công ty đăng ký: Công ty TNHH Thương mại Dược phẩm Minh Tín *(Đ/c: 925 Lũy Bán Bích, Phường Tân Thành, Quận Tân Phú, Tp.Hồ Chí Minh - Việt Nam)*

82.1 Nhà sản xuất: Công ty cổ phần dược và vật tư y tế Bình Thuận *(Đ/c: 192 Nguyễn Hội, phường Phú Trinh, TP. Phan Thiết, tỉnh Bình Thuận - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
315	Mitilear 300	Etodolac 300mg	Viên nang cứng	36 tháng	TCCS	Hộp 06 vỉ x 10 viên	VD-34925-20

83. Công ty đăng ký: Công ty TNHH Thương mại Dược Phú Lâm Trang *(Đ/c: Số 36, Ngách 93/20, phố Hoàng Văn Thái, phường Khương Trung, TP. Hà Nội - Việt Nam)*

83.1 Nhà sản xuất: Công ty cổ phần Hóa dược Việt Nam *(Đ/c: 192 Phố Đức Giang, quận Long Biên, Hà Nội - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
316	Fekuk	Mỗi 5 ml dung dịch uống chứa Sắt (III) hydroxid Polymaltose complex tương đương Sắt (III) 50 mg	Dung dịch uống	36 tháng	TCCS	Hộp 20 gói x 5ml, hộp 1 chai nhựa/thủy tinh màu nâu 100ml, hộp 1 chai nhựa/thủy tinh màu nâu 120ml	VD-34926-20

CỤC TRƯỞNG

CỘNG HÒA X.H.C.N VIỆT NAM
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
BỘ Y TẾ

Vũ Tuấn Cường

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

PHỤ LỤC II. DANH MỤC 21 THUỐC SẢN XUẤT TRONG NƯỚC ĐƯỢC CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH TẠI VIỆT NAM HIỆU LỰC 03 NĂM - ĐỢT 168

Ban hành kèm theo quyết định số: 652 /QĐ-QLD, ngày 21 /12 /2020

1. Công ty đăng ký: Công ty cổ phần công nghệ sinh học dược Nanogen *(Đ/c: Lô I - 5C Khu Công nghệ cao, phường Tăng Nhơn Phú A, quận 9, Tp. HCM - Việt Nam)*

1.1 Nhà sản xuất: Công ty cổ phần công nghệ sinh học dược Nanogen *(Đ/c: Lô I - 5C Khu Công nghệ cao, phường Tăng Nhơn Phú A, quận 9, Tp. HCM - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
1	Eposide	Mỗi 10ml chứa Etoposide 200mg	Dung dịch đậm đặc pha truyền tĩnh mạch	24 tháng	TCCS	Hộp 01 lọ x 10ml	VD3-77-20
2	Forespi	Mỗi 25ml chứa Epirubicin hydrochloride 50mg	Dung dịch đậm đặc pha truyền	24 tháng	TCCS	Hộp 01 lọ x 25ml	VD3-78-20
3	Forespi	Mỗi 5ml chứa Epirubicin hydrochloride 10mg	Dung dịch đậm đặc pha truyền	24 tháng	TCCS	Hộp 01 lọ x 5ml	VD3-79-20

2. Công ty đăng ký: Công ty cổ phần Dược Đại Nam *(Đ/c: 270A Lý Thường Kiệt, phường 14, quận 10, TP. Hồ Chí Minh - Việt Nam)*

2.1 Nhà sản xuất: Công ty cổ phần dược Enlie *(Đ/c: Đường NA6, KCN Mỹ Phước 2, phường Mỹ Phước, thị xã Bến Cát, Bình Dương - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
4	Becacyte	Valganciclovir HCl 450mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 2 vỉ x 10 viên	VD3-80-20

3. Công ty đăng ký: Công ty cổ phần Dược Minh Hải *(Đ/c: 322 Lý Văn Lâm, Phường 1, Tp. Cà Mau, Tỉnh Cà Mau - Việt Nam)*

6.1 Nhà sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm SaVi *(Đ/c: Lô Z 01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, Tp. HCM - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
10	Fasmat 40	Febuxostat 40 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD3-86-20
11	SaVi Lamivudine/Tenofovir	Lamivudin 300 mg; Tenofovir disoprosil fumarat 300 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VD3-87-20

7. Công ty đăng ký: Công ty cổ phần dược phẩm Tipharco *(Đ/c: Lô 08, 09 cụm công nghiệp và tiểu thủ công nghiệp Tân Mỹ Chánh, Phường 9, TP Mỹ Tho, Tiền Giang - Việt Nam)*

7.1 Nhà sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm Tipharco *(Đ/c: 15 Đốc Binh Kiều, phường 2, thành phố Mỹ Tho, tỉnh Tiền Giang - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
12	Tenofovir 300	Tenofovir disoproxil 245mg dưới dạng Tenofovir disoproxil fumarat 300mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 03 vỉ x 10 viên, hộp 05 vỉ x 10 viên (Alu-Alu), hộp 05 vỉ x 10 viên (Alu-PVC), chai 30 viên	VD3-88-20

8. Công ty đăng ký: Công ty cổ phần SPM *(Đ/c: Lô 51- Đường số 2- KCN Tân Tạo, Q. Bình Tân- TP. Hồ Chí Minh - Việt Nam)*

8.1 Nhà sản xuất: Công ty cổ phần SPM *(Đ/c: Lô 51- Đường số 2- KCN Tân Tạo, Q. Bình Tân- TP. Hồ Chí Minh - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
13	Pentovas	Tenofovir alafenamid (tương đương với 28mg Tenofovir alafenamid fumarat) 25mg	Viên nén bao phim	24 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ Alu-Alu x 10 viên, hộp 3 vỉ Alu-PVC x 10 viên, hộp 1 chai nhựa x 30 viên	VD3-89-20

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
20	Degutex	Prucaloprid (dưới dạng Prucaloprid succinat) 2 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 6 vỉ x 10 viên	VD3-96-20

16. Công ty đăng ký: Công ty TNHH Thương mại dịch vụ Rita Phạm *(Đ/c: 115/1/75 Nguyễn Hồng, P.1, Q. Gò Vấp, TP. Hồ Chí Minh - Việt Nam)*

16.1 Nhà sản xuất: Chi nhánh công ty cổ phần Armephaco- Xí nghiệp dược phẩm 150 *(Đ/c: 112 Trần Hưng Đạo, phường Phạm Ngũ Lão, Quận 1, TP. Hồ Chí Minh - Việt Nam)*

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính - Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số đăng ký
21	Ritaxaban 2.5	Rivaroxaban 2,5mg	Viên nén bao phim	36 tháng	TCCS	Hộp 1 vỉ x 14 viên	VD3-97-20

CỤC TRƯỞNG

CỘNG HÒA X.H.C.N VIỆT NAM
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
BỘ Y TẾ

Vũ Tuấn Cường

844.37366483 cqldvn@moh.gov.vn

TRA CỨU GIÁ THUỐC

TẤT CẢ | VD-34727-20

TÌM KIẾM ĐẶT LẠI

NGÀY KÊ KHAI	TRẠNG THÁI	VĂN BẢN KIẾN NGHỊ	TÊN THUỐC	TÊN HC	NĐ/HL	SỐ GPLH/GPNK	DẠNG BÀO CHẾ	QUY CÁCH ĐÓNG GÓI	ĐVT	GIÁ	CƠ SỞ SX	NƯỚC SX	ĐƠN VỊ KK	PHÂN LOẠI
18/05/2021			Clopiaspirin 75/100	Clopidogrel (dưới dạng Clopidogrel bisulfat) 75mg; Acid acetylsalicylic 100mg	75mg, 100mg	VD-34727-20	Viên nén bao phim	Hộp 3 vỉ x 10 viên	Viên	10,000	Công ty cổ phần dược phẩm SaVi	Việt Nam	Công ty cổ phần dược phẩm SaVi	KK trong nước

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
(Bộ phận một cửa)
Số: 3504e/QLD-GT

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
Ngày 18 tháng 05 năm 2021

PHIẾU TIẾP NHẬN
HỒ SƠ KÊ KHAI/KÊ KHAI LẠI GIÁ THUỐC/THAY ĐỔI, BỔ SUNG THÔNG TIN

1. Cơ sở kê khai: Công ty Cổ phần Dược phẩm SaVi
Địa chỉ: Lô Z01-02-03A, Khu Công Nghiệp trong Khu Chế Xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.
Điện thoại: 02837700142

2. Loại kê khai giá:	**Lần đầu**	**Kê khai lại**
Thuốc nước ngoài khi nhập khẩu	☐	☐
Thuốc sản xuất trong nước	x	
Thuốc đề nghị thay đổi/bổ sung thông tin	☐	

3. Số văn bản kê khai/kê khai lại/thay đổi, bổ sung: 491/SVP-TCKT

4. Thông tin thuốc kê khai, kê khai lại:

Tên thuốc	Số GPLH/GPNK	Nồng độ, Hàm lượng	Quy cách đóng gói	Cơ sở sản xuất - Nước sản xuất
Clopiaspirin 75/100	VD-34727-20	75mg, 100mg	Hộp 3 vỉ x 10 viên	Công ty cổ phần dược phẩm SaVi - Việt Nam

5. Danh mục hồ sơ:

Bảng kê khai/kê khai lại giá thuốc/Văn bản đề nghị thay đổi, bổ sung thông tin	x
Tài liệu khác (Ghi rõ):	
- Giấy chứng nhận nhà máy đạt chuẩn GMP-EU	x
- Bảng chi tiết cơ cấu giá	x
- Chi phí nguyên liệu sản xuất	x
- Chi phí nguyên liệu sản xuất	x
- Chi phí nguyên liệu sản xuất	x
- Chi phí nguyên liệu sản xuất	x
- Chi phí nguyên liệu sản xuất	x
- Chi phí nguyên liệu sản xuất	x
- Chi phí nguyên liệu sản xuất	x
- Chi phí nguyên liệu sản xuất	x
- Chi phí xây dựng trung tâm phân phối	x
- Chi phí xây dựng trung tâm phân phối	x
- Chi phí xây dựng trung tâm phân phối	x
- Chi phí xây dựng trung tâm phân phối	x

Ghi chú:
- Phiếu tiếp nhận này chỉ có giá trị xác nhận cơ sở đã tiến hành thủ tục kê khai giá thuốc theo quy định tại Nghị định số 155/2018/NĐ-CP ngày 12/11/2018
- Giá thuốc kê khai, kê khai lại và thông tin thay đổi, bổ sung sẽ được công bố trên trang thông tin điện tử của Bộ Y tế theo quy định.

NGƯỜI NHẬN HỒ SƠ

MA HO SO: 81252/TT57

Trương Bích Anh

Mẫu số 02

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

Số: 491 /SVP-TCKT

V/v Kê khai giá thuốc

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc Lập - Tự Do - Hạnh Phúc

Tp Hồ Chí Minh, ngày 11 tháng 5 năm 2021

BẢNG KÊ KHAI GIÁ THUỐC SẢN XUẤT TRONG NƯỚC

Kính gửi: Cục Quản Lý Dược

Tên thuốc, dạng bào chế, quy cách đóng gói	Hoạt chất	Nồng độ/ Hàm lượng	Số đăng ký lưu hành	Đơn vị tính	Giá thành	Giá bán buôn dự kiến	Giá bán lẻ dự kiến (Nếu có)
Clopiaspirin 75/100 - Viên nén bao phim. - Hộp 3 vỉ x 10 viên	Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisulfat) 75 mg Acid acetylsalicylic 100 mg	75 mg ; 100 mg	VD-34727-20	Viên	8.200	10.000	

Các tài liệu khác kèm theo (nếu có):

- Bảng thuyết minh về cơ cấu giá.

-.....

Cơ sở cam kết và chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính chính xác của các thông tin đã kê khai.

Ghi chú:

- Đơn vị tính: theo quy cách đóng gói nhỏ nhất.
- Giá bán buôn, bán lẻ dự kiến đã bao gồm thuế GTGT và giá thành tính theo VNĐ.

TỔNG GIÁM ĐỐC

(Ký, ghi rõ họ tên, đóng dấu)

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

TRẦN TỰU

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 t1/2 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 2015

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

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

DS. TRẦN THANH BÌNH