

KACLOCIDE PLUS

**ĐỂ THUỐC XA TẮM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SỸ.
THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ
NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: **1 viên**

Thành phần được chất:
Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisulfate).....75 mg
Aspirin.....100 mg
Thành phần tá dược gồm: mannitol, polyethylen glycol 6000, microcrystalline cellulose M101, microcrystalline cellulose M200, hydroxy propyl cellulose, tinh bột bắp, hydrogenated castor oil, stearic acid, colloidal silicon dioxide, polacrillin potassium, hydroxypropyl methylcellulose 2910, talc, titanium dioxide, màu đỏ oxyd sắt.....vừa đủ.....1 viên nên bao phim

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

MÔ TẢ SẢN PHẨM: Viên nén tròn bao phim màu hồng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH:

Phòng ngừa thứ phát do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân người lớn đã dùng cả clopidogrel và aspirin riêng lẻ. Đây là sản phẩm kết hợp cố định để tiếp tục điều trị trong:
Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hay nhồi máu cơ tim không có sóng Q) bao gồm bệnh nhân đã đặt stent mạch vành.
Nhồi máu cơ tim cấp với ST chênh lên ở bệnh nhân đã điều trị huyết khối tim mạch.

CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG:

- Cách dùng: Thuốc kê đơn, dùng theo chỉ định của thầy thuốc, dùng đường uống.
- Liều dùng:
Nên uống 1 viên/ ngày.

Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hay nhồi máu cơ tim không có sóng Q) bao gồm bệnh nhân đã đặt stent mạch vành: thời gian điều trị tối ưu chưa được thiết lập. Dữ liệu nghiên cứu lâm sàng trong 12 tháng cho thấy, thuốc có tác dụng tối ưu nhất trong 3 tháng.

Nhồi máu cơ tim cấp với ST chênh lên ở bệnh nhân đã điều trị huyết khối tim mạch: việc điều trị nên bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi có triệu chứng và tiếp tục trong ít nhất 4 tuần. Lợi ích của việc dùng phối hợp này sau hơn 4 tuần chưa được thiết lập.

Trường hợp quên liều: Nếu bệnh nhân quên một liều trong vòng ít hơn 12 giờ sau giờ uống thuốc thường lệ, hãy uống ngay một viên và uống viên kế tiếp vào giờ thường lệ. Nếu bệnh nhân quên một liều sau hơn 12 giờ, chỉ cần uống liều kế tiếp vào giờ thường lệ. Không tăng gấp đôi liều thuốc để bù vào liều quên uống.

Trẻ em: an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được thiết lập trên đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Do đó, không khuyến dùng cho đối tượng này.

Suy thận: không nên dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận nặng. Kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình còn giới hạn. Do đó, nên thận trọng khi dùng cho đối tượng này.

Suy gan: không nên dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị còn giới hạn trên bệnh nhân suy gan vừa có thể có thể trạng xuất huyết. Do đó, nên thận trọng khi dùng cho đối tượng này.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với clopidogrel, aspirin hay bất kỳ thành phần nào của thuốc
Suy gan nặng.

Chảy máu bệnh lý như loét dạ dày tá tràng hay xuất huyết nội sọ.

Thuốc có sự hiện diện của aspirin nên phải chống chỉ định với các trường hợp:

- + Quá mẫn với thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), hen suyễn, viêm mũi, bệnh polyp mũi.
- + Bệnh nhân có các bệnh đường tiêu hóa trước đó, trong đó việc sử dụng aspirin có thể gây phản ứng quá mẫn (bao gồm sốc tuần hoàn kèm theo đỏ bừng mặt, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và nôn mửa).
- + Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút)
- + Phụ nữ có thai ở 3 tháng cuối thai kỳ.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Xuất huyết và rối loạn huyết học:
Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết do chấn thương, phẫu thuật hay do các nguyên nhân bệnh lý khác và ở bệnh nhân đang điều trị với các thuốc NSAIDs khác như thuốc ức chế COX-2, heparin, thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa, thuốc ức chế có chọn lọc serotonin (SSRIs), thuốc tiêu huyết khối, hoặc các thuốc khác liên quan đến nguy cơ chảy máu như pentoxifylin. Bệnh nhân nên được theo dõi bất kỳ dấu hiệu chảy máu nào như xuất huyết ẩn, đặc biệt trong tuần đầu điều trị và/hoặc sau phẫu thuật tim có xâm lấn. Không khuyến cáo kết hợp với thuốc chống đông đường uống vì có thể gây tăng nguy cơ chảy máu. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ hoặc nha sĩ về việc sử dụng thuốc trước bất cứ ca phẫu thuật nào đã được sắp xếp hay trước khi uống bất kỳ một loại thuốc nào khác. Nếu bệnh nhân phải dùng thuốc kháng kết tập tiểu cầu, nên dùng thuốc 7 ngày trước khi phẫu thuật.

Thuốc gây kéo dài thời gian chảy máu và nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tổn thương hay có xu hướng chảy máu (chủ yếu ở đường tiêu hóa và mắt)

Bệnh nhân cũng nên được thông báo rằng có thể mất nhiều thời gian hơn bình thường để ngưng chảy máu khi dùng thuốc, và báo cáo bất kỳ tình trạng xuất huyết bất thường nào cho bác sĩ.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP): TTP đã được báo cáo rất hiếm gặp sau khi sử dụng clopidogrel, thỉnh thoảng sau khi sử dụng một thời gian ngắn. Nó được đặc trưng bởi giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu do vi khuẩn kết hợp rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP là một tình trạng có khả năng gây tử vong đòi hỏi phải điều trị kịp thời bao gồm cả tách huyết tương.

Hemophilia mắc phải: Hemophilia mắc phải đã được báo cáo khi sử dụng clopidogrel. Trong trường hợp thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá kéo dài có kèm hoặc không kèm xuất huyết, hemophilia mắc phải nên được xem xét. Bệnh nhân được chẩn đoán hemophilia mắc phải nên được điều trị bởi chuyên gia và ngưng dùng clopidogrel.

Đột quy hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua gần đây: Ở những bệnh nhân đã bị đột quy hay có cơn thiếu máu não thoáng qua gần đây, có nguy cơ cao bị thiếu máu cục bộ tái phát, sự kết hợp aspirin với clopidogrel có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, cần thận trọng khi dùng thuốc cho đối tượng bệnh nhân này.

Cytochrom P450 2C19 (CYP 2C19): Dược động học: Ở bệnh nhân chuyển hóa kém CYP 2C19, clopidogrel ở liều điều trị, ít chuyển hóa thành dạng có hoạt tính và ảnh hưởng ít đến chức năng tiểu cầu. Khi clopidogrel được chuyển hóa một phần thành chuyển hóa có hoạt tính bởi CYP2C19, việc dùng các thuốc ức chế enzym này có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Việc sử dụng phối hợp với thuốc ức chế CYP2C19 mạnh và trung bình không được khuyến khích.

Phản ứng chéo giữa các thienopyridines: Bệnh nhân nên được đánh giá về tiền sử quá mẫn với thienopyridines (như clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) vì phản ứng chéo giữa các thienopyridine đã được báo cáo. Thienopyridine có thể gây các phản ứng dị ứng như ngứa, phù hoặc phản ứng chéo trên huyết học như giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính. Bệnh nhân có tiền sử phản ứng dị ứng và/hoặc phản ứng trên huyết học với một thienopyridine có thể tăng nguy cơ phản ứng tương tự hoặc phản ứng khác trên một thienopyridine khác. Theo dõi các dấu hiệu quá mẫn ở bệnh nhân dị ứng với thienopyridine.

Thận trọng do Aspirin:

- + Bệnh nhân có tiền sử hen suyễn hoặc dị ứng vì có thể tăng nguy cơ phản ứng quá mẫn.
- + Bệnh nhân bị gout vì liều thấp Aspirin có thể làm tăng nồng độ urat
- + Trẻ em dưới 18 tuổi, có thể có mối liên quan giữa Aspirin và hội chứng Reye. Hội chứng Reye rất hiếm gặp nhưng có thể gây tử vong.
- + Bệnh nhân thiếu hụt enzym glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) vì nguy cơ tan huyết.
- + Rượu có thể làm tăng nguy cơ tổn thương dạ dày ruột khi dùng aspirin. Bệnh nhân nên được tư vấn về nguy cơ tổn thương dạ dày ruột và xuất huyết khi uống clopidogrel phối hợp với aspirin cùng với rượu.

Hệ tiêu hóa (GI): Thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử loét hoặc xuất huyết dạ dày tá tràng hoặc các triệu chứng ở đường tiêu hóa trên vì có thể dẫn đến xuất huyết dạ dày. Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa gồm đau dạ dày, ợ nóng, buồn nôn, nôn và xuất huyết dạ dày có thể xảy ra. Bác sĩ nên cảnh báo dấu hiệu loét và xuất huyết dạ dày mặc dù không có triệu chứng trên dạ dày trước đó.

Thuốc có chứa lactose monohydrate nên bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu men lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

Thuốc có chứa hydrogenated castor oil nên có thể gây rối loạn tiêu hóa nhẹ và tiêu chảy. Thuốc có chứa tá dược mannitol nên bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ mang thai: không có dữ liệu trên lâm sàng về sử dụng phối hợp clopidogrel và aspirin trên phụ nữ có thai. Không nên sử dụng thuốc trong sáu tháng đầu thai kỳ nếu không thực sự cần thiết. Do có aspirin nên chống chỉ định thuốc trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú: Hiện chưa biết liệu clopidogrel có được bài tiết trong sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự thải trừ của clopidogrel trong sữa mẹ. Aspirin thải trừ một lượng rất ít trong sữa mẹ. Như một biện pháp phòng ngừa, nên ngừng cho con bú khi dùng thuốc

Khả năng sinh sản: Không có dữ liệu nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đến khả năng sinh sản.

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

Thuốc không ảnh hưởng hay ảnh hưởng rất ít đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, do có tác dụng phụ ít gặp trên thần kinh là đau đầu và chóng mặt, nên cần thận trọng khi dùng cho người lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Các thuốc có liên quan đến nguy cơ chảy máu: Có khả năng tăng nguy cơ chảy máu do tăng tác dụng phụ do đó nên thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc này.

Thuốc kháng đông dùng đường uống: Không khuyến cáo sử dụng kết hợp clopidogrel với kháng đông uống do kết hợp này có thể làm tăng cường độ xuất huyết. Mặc dù việc sử dụng clopidogrel liều 75 mg/ngày không làm biến đổi tính chất được động học của S-warfarin hay INR ở bệnh nhân đang dùng dài hạn warfarin, dùng chung clopidogrel và warfarin làm tăng nguy cơ xuất huyết do các tác động độc lập trên sự cảm máu.

Thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa: Nên thận trọng khi phối hợp với thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa.

Heparin: Trong một nghiên cứu lâm sàng thực hiện trên những người khỏe mạnh, việc dùng kết hợp với clopidogrel đã cho thấy không cần thay đổi liều dùng của heparin hoặc làm thay đổi tác dụng của heparin trên sự đông máu. Việc dùng kết hợp với heparin không ảnh hưởng đến sự ức chế kết tập tiểu cầu do clopidogrel. Tương tác được lực học giữa clopidogrel và heparin là có thể xảy ra và làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp

Thuốc tiêu sợi huyết: Tính an toàn khi dùng phối hợp clopidogrel với các thuốc tiêu sợi huyết đặc hiệu hay không đặc hiệu fibrin đã được đánh giá ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim. Tỷ lệ chảy máu có ý nghĩa trên lâm sàng là tương tự so với khi chỉ dùng thuốc tiêu sợi huyết và khi dùng heparin kết hợp với aspirin

NSAIDs: Trong một nghiên cứu lâm sàng thực hiện ở những người khỏe mạnh, khi dùng kết hợp clopidogrel với naproxen có hiện tượng gia tăng xuất huyết dạ dày ẩn. Do đó, nên thận trọng khi dùng phối hợp clopidogrel với các NSAID bao gồm các thuốc ức chế COX-2

SSRIs: Vì SSRI ảnh hưởng đến sự hoạt hóa tiểu cầu và làm tăng nguy cơ chảy máu, kết hợp đồng thời SSRI với clopidogrel nên được thực hiện một cách thận trọng.

Metamizol: metamizol có thể làm giảm hiệu quả của aspirin trên sự kết tập tiểu cầu. Do đó, nên thận trọng khi phối hợp ở những bệnh nhân dùng liều thấp aspirin để bảo vệ tim mạch.

Kết hợp điều trị khác với clopidogrel: Do clopidogrel được chuyển hoá một phần thành chất chuyển hoá có hoạt tính bởi CYP2C19, nên việc sử dụng thuốc ức chế hoạt tính của men này có thể dẫn đến làm giảm nồng độ của chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel. Liên quan giữa lâm sàng với tương tác này là không chắc chắn. Tuy nhiên để thận trọng, không nên dùng kết hợp chất ức chế mạnh hay trung bình CYP2C19 với clopidogrel. Thuốc ức chế CYP2C19 bao gồm omeprazole và esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, vortioxetine, fluconazole, ticlopidine, carbamazepine, và efavirenz.

Thuốc ức chế bơm proton: Omeprazole, esomeprazole làm giảm hình thành chất chuyển hoá hoạt động của clopidogrel dẫn đến giảm tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Dữ liệu trên lâm sàng còn chưa đồng nhất. Tuy nhiên, để thận trọng, không nên dùng kết hợp clopidogrel với omeprazole và esomeprazole.

Chất chuyển hoá hoạt động của clopidogrel giảm không rõ rệt khi dùng kết hợp clopidogrel với pantoprazole hay lansoprazole. Do đó, có thể kết hợp pantoprazole với clopidogrel.

Chưa có bằng chứng cho thấy các thuốc làm giảm acid dạ dày khác như thuốc chẹn thụ thể H₂ hay kháng acid có ảnh hưởng lên hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Những thuốc tác động lên chất nền CYP2C8: Clopidogrel làm tăng tác hại của repaglinide ở người khỏe mạnh bởi các chất chuyển hóa glucuronide của clopidogrel. Do nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương, dùng đồng thời clopidogrel và các thuốc chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C8 (ví dụ, repaglinide, pacitaxel) cần được xem xét thận trọng.

Kết hợp điều trị khác với aspirin:

Thận trọng khi phối hợp với các thuốc tăng thải trừ acid uric (benzbromarone, probenecid, sulfipyrazone) vì aspirin có thể ức chế tác dụng của thuốc tăng thải trừ acid uric thông qua cạnh tranh thải trừ với acid uric.

Methotrexate: phối hợp với methotrexate liều cao hơn 20mg/ tuần nên thận trọng vì có thể ức chế độ thanh thải trên thận của methotrexate, dẫn đến độc tính trên xương.

Dùng đồng thời aspirin với tenofovir disoproxil fumarate và NSAIDs có thể tăng nguy cơ suy thận.

Dùng đồng thời với acid valproic có thể làm giảm sự gắn kết protein và sự ức chế chuyển hóa của acid valproic, dẫn đến làm tăng tổng nồng độ acid valproic và acid valproic tự do trong máu.

Phối hợp với acetazolamide có thể làm tăng nguy cơ chuyển hóa acid.

Dùng đồng thời nicorandil với NSAIDs bao gồm cả aspirin có thể làm tăng nguy cơ loét, thủng và xuất huyết tiêu hóa.

Rượu có thể làm tăng nguy cơ tổn thương dạ dày khi dùng chung với aspirin. Bệnh nhân nên được thông báo về nguy cơ tổn thương dạ dày và xuất huyết khi dùng thuốc ở những bệnh nhân nghiện rượu mãn tính hay nặng.

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:

- **Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)**

Mạch máu: tụ máu. Hô hấp, ngực và trung thất: chảy máu cam. Tiêu hóa: xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu.

Da và mô dưới da: thâm tím.

- **Ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100)**

Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan. Mắt: chảy máu mắt (kết mạc, nhãn cầu, võng mạc).

Thần kinh: xuất huyết nội sọ (một vài trường hợp có thể gây tử vong đặc biệt ở người lớn), đau đầu, dị cảm, chóng mặt.

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

Da và mô dưới da: ban, ngứa, ban xuất huyết. Thận và đường tiểu: tiểu máu.

Các xét nghiệm: kéo dài thời gian chảy máu, giảm lượng bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu.

- **Hiếm gặp (1/10 000 ≤ ADR < 1/1000)**

Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu trung tính. Tai và tiền đình: chóng mặt. Tiêu hóa: chảy máu sau phúc mạc. Sinh sản: vô tử ở nam giới.

- **Rất hiếm gặp (ADR < 1/10000) hay chưa rõ:**

Máu và hệ bạch huyết: xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nghiêm trọng, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, suy tủy xương, thiếu máu tan máu ở những bệnh nhân thiếu hụt G6PD.

Tim: Hội chứng Kounis trong trường hợp quá mẫn với aspirin hay clopidogrel.

Miền dịch: sốc phản vệ, bệnh huyết thanh, phản ứng quá mẫn chéo giữa các thienopyridines (như ticlopidine, prasugrel), triệu chứng dị ứng do kết tập tiểu cầu.

Chuyển hóa: hạ đường huyết, gout. Tâm thần: ảo giác, lú lẫn. Thần kinh: rối loạn vị giác. Tai: giảm khả năng nghe, ù tai

Mạch máu: xuất huyết nghiêm trọng, xuất huyết vết mổ, viêm mạch, hạ huyết áp.

Hô hấp: chảy máu đường hô hấp (như ho ra máu, xuất huyết trong phổi), co thắt phế quản, viêm phổi mô kẽ, bệnh phổi do tế bào ưa bạch cầu ái toan.

Tiêu hóa: xuất huyết tiêu hóa và sau phúc mạc dẫn đến tử vong, viêm tụy, rối loạn đường tiêu hóa, viêm đại tràng, viêm miệng.

Gan mật: suy gan cấp, tổn thương gan, viêm gan, tăng men gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Da và mô dưới da: viêm da bong nước (hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Steven Johnson, hồng ban da dạng, hội chứng mụn mủ toàn thân cấp tính), phù, hội chứng tăng mẫn cảm do thuốc, phát ban đỏ, phát ban tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân, ban đỏ dị ứng, nổi mẩn, mề đay, chàm.

Cơ xương: chảy máu cơ xương (xuất huyết trong khớp), viêm khớp, đau khớp, đau cơ.

Thận: suy thận, tổn thương thận cấp tính, viêm thận - cầu thận, tăng creatinin huyết. Toàn thân: sốt

QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

* Clopidogrel:

Quả liều clopidogrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian xuất huyết và những biến chứng xuất huyết. Nên xem xét điều trị thích hợp nếu có xuất huyết. Chưa có thuốc giải độc hoạt tính được lý của clopidogrel. Nếu cần, hiệu chỉnh ngay thời gian xuất huyết của clopidogrel, truyền tiểu cầu có thể giới hạn được tác dụng của clopidogrel.

* Aspirin:

Triệu chứng ngộ độc trung bình gồm: chóng mặt, đau đầu, ù tai, co giật và các triệu chứng ở đường tiêu hóa (như buồn nôn, nôn và đau dạ dày). Các triệu chứng ngộ độc nặng như rối loạn cân bằng acid-base có thể xảy ra. Ban đầu, tăng thông khí dẫn đến nhiễm kiềm hô hấp. Sau đó nhiễm toan chuyển hóa là kết quả của tác dụng ức chế trung tâm hô hấp. Nhiễm toan chuyển hóa do sự hiện diện của salicylat. Ở trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ em chỉ quan sát thấy nhiễm độc ở giai đoạn muộn, chúng thường ở giai đoạn nhiễm toan. Các triệu chứng khác cũng có thể xuất hiện như: tăng thân nhiệt và ra mồ hôi, dẫn đến mất nước, bồn chồn, co giật, ảo giác và hạ đường huyết. Suy nhược thần kinh có thể dẫn đến hôn mê, trụy tim và ngưng thở. Liều gây chết của aspirin là 25-30g. Nồng độ salicylat trong máu trên 300mg/l (1,67 mmol/l) có thể gây nhiễm độc.

* Phối hợp aspirin và clopidogrel:

Triệu chứng: tăng xuất huyết và các biến chứng xuất huyết do đặc tính dược lý của clopidogrel và aspirin. Phù phổi không phải nguyên nhân do tim có thể xảy ra khi quá liều aspirin cấp và mãn tính.

Điều trị: Khi uống một liều độc thì cần phải nhập viện. Với nhiễm độc trung bình, cố gắng gây nôn; nếu thất bại, rửa dạ dày được chỉ định. Than hoạt tính (chất hấp phụ) và natri sulphat (nhuận tràng) sau đó được dùng. Kiểm hóa nước tiểu (250 mmol sodium bicarbonate trong 3 giờ) trong khi theo dõi pH nước tiểu được chỉ định. Chạy thận nhân tạo là phương pháp điều trị ưu tiên cho nhiễm độc nặng. Điều trị các dấu hiệu nhiễm độc khác theo triệu chứng.

THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG:

1. Đặc tính dược lực học:

Mã ATC: Clopidogrel B01AC04, Aspirin A01AD05.

Nhóm dược lý: thuốc chống huyết khối, kháng kết tập tiểu cầu ngoại trừ heparin.

Clopidogrel là một tiền chất, một trong những chất chuyển hóa của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được CYP450 chuyển hóa để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế sự kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel ức chế chọn lọc sự gắn kết của adenosin diphosphat (ADP) với thụ thể P2Y₁₂ của nó trên tiểu cầu và qua đó ức chế sự hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa qua trung gian ADP, nhờ vậy ức chế sự kết tập tiểu cầu. Vì sự gắn kết không thể đảo ngược được, nên những tác dụng này bị ảnh hưởng trong cả quãng đời còn lại của chúng (khoảng 7-10 ngày) và sự hồi phục chức năng tiểu cầu bình thường xảy ra ở một tốc độ phù hợp với sự chu chuyển tiểu cầu. Sự kết tập tiểu cầu do các chất chủ vận không phải ADP gây ra cũng bị ức chế bởi tác dụng chẹn sự khuếch đại hoạt tính tiểu cầu do ADP được phóng thích gây ra.

Vì chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành bởi CYP450, mà một số trong đó có tính đa hình hoặc là đối tượng bị ức chế bởi các thuốc khác, nên không phải bệnh nhân nào cũng có sự ức chế tiểu cầu bằng sự ức chế không đảo ngược được của prostaglandin cyclo oxygenase và vì vậy ức chế sự sản sinh thromboxan A₂, một chất gây kết tập tiểu cầu và co mạch. Tác dụng này kéo dài suốt quãng đời của tiểu cầu.

2. Đặc tính dược động học:

* Clopidogrel:

Hấp thu: Sau các liều uống duy nhất và lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel được hấp thu nhanh.

Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của clopidogrel không biến đổi (khoảng 2,2-2,5 ng/ml sau khi uống một liều duy nhất 75 mg) xảy ra khoảng 45 phút sau khi uống. Tỷ lệ hấp thu ít nhất là 50%, dựa trên sự bài tiết các chất chuyển hóa của clopidogrel trong nước tiểu.

Phân bố: Clopidogrel và chất chuyển hóa chính trong máu (không có hoạt tính) gắn kết *in vitro* có thể đảo ngược được với protein huyết tương người (theo tỷ lệ là 98% và 94%).

Chuyển hóa: Clopidogrel được chuyển hóa rộng rãi ở gan. *In vitro* và *in vivo*, clopidogrel được chuyển hóa theo hai đường chuyển hóa chính: một đường qua trung gian các esterase và dẫn đến sự thủy giải thành dẫn chất acid carboxylic không có hoạt tính (85% lượng chất chuyển hóa trong máu), và một đường qua trung gian nhiều cytochrom P450. Clopidogrel được chuyển hóa lần đầu thành chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Sự chuyển hóa tiếp theo của chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel dẫn đến sự hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính, một dẫn chất thiol của clopidogrel. *In vitro*, đường chuyển hóa này là qua trung gian CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 và CYP2B6. Chất chuyển hóa thiol có hoạt tính, đã được phân lập *in vitro*, nhanh chóng kết gắn không đảo ngược được với các thụ thể tiểu cầu, qua đó ức chế sự kết tập tiểu cầu.

Thải trừ: Trên người, sau khi uống một liều clopidogrel được đánh dấu với ¹⁴C, khoảng 50% được bài tiết trong nước tiểu và khoảng 46% được bài tiết trong phân trong khoảng thời gian 120 giờ sau khi uống. Sau khi uống một liều duy nhất 75 mg, clopidogrel có thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa chính trong máu (không có hoạt tính) là 8 giờ sau khi dùng liều duy nhất và liều lặp lại.

Được di truyền: Clopidogrel được hoạt hóa bởi CYP450 đa hình. CYP2C19 can dự vào sự hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính lần đầu của clopidogrel đa hình trung gian 2-oxoclopidogrel. Được động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và các tác dụng kháng tiểu cầu, được đo bằng thử nghiệm kết tập tiểu cầu *ex vivo*, khác nhau tùy kiểu gen CYP2C19. Xét nghiệm được di truyền có thể nhận diện các kiểu gen kết hợp với tính biến thiên trong hoạt tính CYP2C19. Có thể có những biến thể di truyền của CYP450 khác có ảnh hưởng trên khả năng hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

* **Được động học trên những đối tượng đặc biệt:** Được động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel không được biết rõ ở những quần thể đặc biệt này.

Suy thận: Sau những liều clopidogrel lặp lại 75 mg/ngày trên các đối tượng suy thận nặng (thanh thải creatinin từ 5 đến 15 ml/phút), tác dụng ức chế sự kết tập tiểu cầu do ADP gây ra thấp hơn (25%) so với các đối tượng khỏe mạnh, tuy nhiên, sự kéo dài thời gian chảy máu tương tự như đã thấy trên người khỏe mạnh được dùng clopidogrel 75 mg/ngày. Ngoài ra, sự dung nạp lâm sàng trên tất cả bệnh nhân đều tốt.

Suy gan: Sau những liều clopidogrel lặp lại 75 mg/ngày trong 10 ngày ở bệnh nhân suy gan nặng, tác dụng ức chế sự kết tập tiểu cầu do ADP gây ra tương tự như đã thấy trên các đối tượng khỏe mạnh. Tác dụng kéo dài thời gian chảy máu trung bình cũng tương tự nhau giữa hai nhóm.

Chung tộc: Tỷ lệ lưu hành của các allel CYP2C19 gây nên sự chuyển hóa trung gian và kém của CYP2C19 khác nhau tùy theo chủng tộc (xem Được di truyền). Trong y văn, chỉ có những số liệu hạn chế trên các quần thể người châu Á để đánh giá ý nghĩa lâm sàng của việc xác định kiểu gen của CYP này trên các tai biến kết cục lâm sàng.

* **Acetylsalicylic acid (aspirin):**

Hấp thu: Sau khi hấp thu, aspirin được thủy phân thành acid salicylic và đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống, nồng độ aspirin trong huyết tương có bản không còn phát hiện được sau khi uống thuốc 1,5-3 giờ.

Phân bố: aspirin ít gắn với protein huyết tương và có thể tích phân bố biểu kiến thấp (10 l). Chất chuyển hóa của nó, acid salicylic, có tỷ lệ gắn kết cao với protein huyết tương, nhưng sự gắn kết lại phụ thuộc nồng độ (không tuyến tính). Ở nồng độ thấp (< 100 microgram/ml), khoảng 90% lượng acid salicylic gắn với albumin. Acid salicylic được phân bố rộng rãi đến tất cả các mô và dịch cơ thể, bao gồm hệ thần kinh trung ương, sữa mẹ, và các mô bào thai.

Chuyển hóa và Thải trừ: aspirin được thủy phân nhanh chóng trong huyết tương thành acid salicylic, với thời gian bán thải từ 0,3 đến 0,4 giờ đối với các liều aspirin từ 75 đến 100 mg. Acid salicylic chủ yếu được phân ứng kết hợp ở gan để tạo thành acid salicyluric, một phenol glucuronide, một acyl glucuronide, và một số chất chuyển hóa thứ yếu. Acid salicylic trong viên phối hợp có thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 2 giờ. Sự chuyển hóa salicylat có thể bão hòa và độ thanh thải toàn thân giảm ở các nồng độ cao hơn trong huyết thanh do khả năng hạn chế của gan trong việc tạo ra acid salicyluric lẫn phenol glucuronide. Sau khi uống những liều độc (10-20 g), thời gian bán thải trong huyết tương có thể tăng trên 20 giờ. Ở liều aspirin cao, sự thải trừ acid salicylic tuân theo động học bậc 0 (tức là tốc độ thải trừ hàng định so với nồng độ trong huyết tương), với thời gian bán thải biểu kiến là 6 giờ hoặc cao hơn. Sự bài tiết qua thận của chất có hoạt tính không bị biến đổi tùy thuộc vào pH nước tiểu. Khi pH nước tiểu tăng trên 6,5, sự thanh thải salicylat tự do ở thận tăng từ < 5% lên > 80%. Sau những liều điều trị, khoảng 10% được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng acid salicylic, 75% dưới dạng acid salicyluric, 10% là phenol glucuronide và 5% là acyl glucuronide của acid salicylic. Dựa trên các đặc điểm dược động học và chuyển hóa của hai hợp chất, ít có khả năng xảy ra các tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim, Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

BẢO QUẢN - HẠN DÙNG:

Bảo quản: Dưới 30°C. Nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS)



WHO - GMP

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM KHÁNH HOÀ

Đường 2/4, Khóm Đông Bắc, Phường Vĩnh Hòa,

Thành Phố Nha Trang, Tỉnh Khánh Hòa