

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

CLOPIAS

Viên nén bao phim clopidogrel 75 mg và aspirin 100 mg

Đề thuốc xa tâm tụy trẻ em.

Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Aspirin 100 mg
Clopidogrel (dưới dạng Clopidogrel bisulfat) 75mg

Tá dược: Lactose monohydrat, Polyvinyl pyrrolidon (PVP) K30, Avicel pH 101, Natri starch glycolate, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxide (Aerosil), Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) 606, Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) 615, Tale, Titan dioxide, Dầu thầu dầu.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Phân loại: Dược chất chính của CLOPIAS là clopidogrel và aspirin, là thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Dược lý, cơ chế tác dụng:

Aspirin

Aspirin ức chế không thuận nghịch cyclooxygenase, do đó ức chế tổng hợp prostaglandin. Các tế bào có khả năng tổng hợp cyclooxygenase mới sẽ có thể tiếp tục tổng hợp prostaglandin, sau khi nồng độ acid salicylic giảm. Aspirin làm thay đổi cân bằng giữa TXA₂ (thromboxan A₂, chất thúc đẩy kết tập tiểu cầu) và PGI₂ (Prostaglandin, chất ức chế kết tập tiểu cầu). Tiểu cầu là tế bào không có nhân, không có khả năng tổng hợp cyclooxygenase mới, do đó cyclooxygenase bị ức chế không thuận nghịch cho tới khi tiểu cầu mới được tạo thành, nên làm giảm tổng hợp cả thromboxan A₂ ở tiểu cầu và PGI₂ ở nội mô mạch máu. Như vậy aspirin ức chế không thuận nghịch kết tập tiểu cầu, cho tới khi tiểu cầu mới được tạo thành.

Aspirin còn ức chế sản sinh prostaglandin ở thận. Sự sản sinh prostaglandin ở thận ít quan trọng về mặt sinh lý với người bệnh có thận bình thường, nhưng có vai trò rất quan trọng trong duy trì lưu thông máu cao thận ở người suy thận mạn tính, suy tim, suy gan, hoặc có rối loạn về thể tích huyết tương. Ở những người bệnh này, tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận của aspirin có thể dẫn đến suy thận cấp tính, giữ nước và suy tim cấp tính.

Clopidogrel

Clopidogrel là một tiền chất, một trong những chất chuyển hoá của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được các enzym CYP450 chuyển hoá để tạo thành chất chuyển hoá có hoạt tính ức chế sự kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel ức chế chọn lọc sự kết gán của adenosine diphosphat (ADP) với thụ thể P2Y₁ của nó trên tiểu cầu và qua đó ức chế sự hoạt hoá phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa qua trung gian ADP, như vậy ức chế sự kết tập tiểu cầu. Vì sự kết gán không thể đảo ngược được, nên những tiểu cầu 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 phụ 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 chọn lọc khuếch đại hoạt tính tiểu cầu do ADP được phóng thích gây ra.

Vì chất chuyển hoá có hoạt tính được hình thành bởi các enzym CYP450, mà một số trong đó có hoạt tính da 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 đầy đủ.

Sự ức chế tiểu cầu phụ thuộc liều có thể xảy ra sau 2 giờ uống thuốc. Liều 75 mg/ngày, lặp lại nhiều lần gây nên sự ức chế rõ rệt đối với sự kết tập tiểu cầu do ADP gây ra từ ngày đầu tiên, tác dụng này tăng dần và đạt trạng thái ổn định trong khoảng từ ngày 3 đến ngày 7. Ở trạng thái ổn định, mức ức chế trung bình được nhận thấy với liều 75 mg/ngày vào khoảng 40% đến 60%.

Sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu dần dần trở về trị số ban đầu trong vòng 5 ngày sau khi ngưng điều trị.

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 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 hoá của clopidogrel trong nước tiểu.

Phân bố: Clopidogrel và chất chuyển hoá chính trong máu (không có hoạt tính) gắn kết *in vitro* có thể đảo ngược được với protein huyết tương người (theo thứ tự là 98% và 94%). Sự kết gán không bão hoà *in vitro* xảy ra với một phổ nồng độ rộng.

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

Thời 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 rã khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hoá chính trong máu (không có hoạt tính) là 8 giờ sau khi dùng liều duy nhất và liều lặp lại.

Các quần thể đặc biệt:

Dược động học của chất chuyển hoá 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 mỗi ngày trên các đối tượng suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 5-15 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 75 mg clopidogrel mỗi ngày. Ngoài ra, sự dung nạp lâm sàng trên tất cả các bệnh nhân đều tốt.

Suy gan: Sau những liều clopidogrel lặp lại 75 mg mỗi 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 cũng tương tự nhau giữa hai nhóm.

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

Dược lý truyền:

Clopidogrel được hoạt hóa bởi nhiều men CYP450 đa hình. CYP2C19 tham gia vào sự hình thành chất chuyển hoá có hoạt tính lần chất chuyển hoá trung gian 2-oxo-clopidogrel. Dược động học của chất chuyển hoá 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.

Allele CYP2C19*1 tương ứng sự chuyển hoá chức năng trọn vẹn trong khi các allele CYP2C19*2 và CYP2C19*3 tương ứng với một sự giảm sút chuyển hóa. Các allele CYP2C19*2 và CYP2C19*3 chiếm 5% số allele giảm chức năng ở người da trắng và 99% ở người châu Á. Các allele khác kết hợp với giảm chuyển hóa bao gồm CYP2C19*4, *5, *6, *7, và *8, nhưng những allele này ít phổ biến trong dân số chúng.

Cho đến nay tác động của kiểu gen CYP2C19 trên dược động học của chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel đã được đánh giá trên 227 đối tượng trong 7 nghiên cứu đã báo cáo. Giảm chuyển hóa của CYP2C19 trên những người có kiểu gen chuyển hóa trung gian và kém làm giảm 30-50% C_{max} và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính sau các liều tải 300 hoặc 600mg và liều duy trì 75 mg. Sự phơi nhiễm thấp hơn với chất chuyển hóa có hoạt tính dẫn tới sự ức chế tiểu cầu kém hơn hoặc phản ứng tồn dư của tiểu cầu cao hơn. Cho đến nay, giảm đáp ứng kháng tiểu cầu với clopidogrel đã được mô tả ở những người có kiểu gen chuyển hóa trung gian và kém trong 21 nghiên cứu đã được báo cáo gồm 4.520 đối tượng. Sự khác biệt tương đối về đáp ứng kháng tiểu cầu giữa các nhóm kiểu gen thay đổi khác nhau giữa các nghiên cứu, tuy được vào phương pháp được dùng để đánh giá đáp ứng, nhưng thường là lớn hơn 30%.

Sự kết hợp giữa kiểu gen CYP2C19 và kết quả điều trị clopidogrel đã được đánh giá trong 2 phân tích thử nghiệm lâm sàng hậu nghiệm (các nghiên cứu phụ của CLARITY [n=465] và TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) và 5 nghiên cứu thuần tập (tổng số n=6.489). Trong nghiên cứu CLARITY và một trong những nghiên cứu thuần tập (n=765; Trenk), tỉ lệ biến cố tim mạch không khác nhau có ý nghĩa theo kiểu gen. Trong nghiên cứu TRITON-TIMI 38 và 2 nghiên cứu thuần tập (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti), bệnh nhân có kiểu gen giảm chuyển hóa (gộp chung kiểu trung gian và kém) có tỉ lệ biến cố tim mạch (chết, nhồi máu cơ tim, và đột quỵ) hoặc huyết khối trong stent cao hơn so với người có kiểu gen chuyển hóa rộng rãi. Trong nghiên cứu thuần tập thứ năm (n=2.208; Simon), tăng tỉ lệ tai biến chỉ được nhận thấy trên người có kiểu gen chuyển hóa kém.

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 các men CYP450 khác có ảnh hưởng trên khả năng hình thành chất chuyển hoá có hoạt tính của clopidogrel.

Aspirin

Hấp thu: Sau khi hấp thu, aspirin trong CLOPIAS được thủy giải 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 cơ 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 (10,1). Chất chuyển hoá của nó, acid salicylic, có tỉ lệ kết gán cao với protein huyết tương, nhưng sự kết gán lại lệ 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, sụn, mô, và các mô bào thai.

Chuyển hoá và thải trừ: Aspirin trong CLOPIAS được thủy giải nhanh chóng trong huyết tương thành acid salicylic, với thời gian bán rã 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 và một phần thành acid salicylic, một phenol glucuronid, một acid salicylic glucuronid, và một chất chuyển hoá thứ yếu. Đa phần qua thận chủ yếu dưới dạng acid salicylic tự do và các chất chuyển hoá liên hợp.

Chỉ định: CLOPIAS được chỉ định để phòng ngừa các biến cố sơ van huyết khối ở bệnh nhân người lớn đã sử dụng cả clopidogrel và aspirin. CLOPIAS là thuốc phối hợp có định liều để tiếp tục điều trị trong:

- Hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), bao gồm những bệnh nhân đã can thiệp mạch vành bằng đặt stent qua da một vị trí.
- Nhồi máu cơ tim cấp tính có ST chênh lên ở bệnh nhân có đủ điều kiện điều trị thuốc tiểu sợi huyết.

Liều lượng và cách dùng:

* **Người lớn và người cao tuổi:** Dùng 1 viên mỗi ngày.

- Hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q): Thời gian tối ưu điều trị chưa được thiết lập chính thức. Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng sử dụng lên đến 12 tháng, và lợi ích tối đa đã được nhận thấy ở 3 tháng. Nếu ngưng sử dụng CLOPIAS bệnh nhân vẫn có lợi ích nếu tiếp tục dùng một loại thuốc chống kết tập tiểu cầu.

- Nhồi máu cơ tim cấp tính có ST chênh lên: Việc điều trị phải được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi các triệu chứng xuất hiện và tiếp tục trong ít nhất 4 tuần. Lợi ích của việc kết hợp clopidogrel với aspirin ngoài 4 tuần vẫn chưa được nghiên cứu. Nếu ngưng sử dụng CLOPIAS bệnh nhân vẫn có lợi ích nếu tiếp tục dùng một loại thuốc chống kết tập tiểu cầu.

Trong trường hợp nếu quên uống CLOPIAS:

Nếu quên uống 1 liều CLOPIAS nhưng bạn nhớ ra trong vòng 12 giờ sau giờ uống thuốc thường lệ, hãy uống ngay 1 viên và uống viên kế tiếp vào giờ thường lệ. Nếu quên uống thuốc hơn 12 giờ: Chỉ cần uống liều kế tiếp vào giờ thường lệ và không nên tăng gấp đôi liều thuốc để bù vào liều quên uống.

Trẻ em: Sự an toàn và hiệu quả của CLOPIAS ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định. CLOPIAS không được khuyến khích dùng cho đối tượng này. **Bệnh nhân suy thận:** CLOPIAS không được sử dụng ở bệnh nhân suy thận nặng.

Việc điều trị được giới hạn ở những bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa. Vì vậy CLOPIAS nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan: CLOPIAS không được sử dụng ở những bệnh nhân bị suy gan nặng. Việc điều trị được giới hạn ở những bệnh nhân suy gan vừa đã có xuất huyết nội tạng. Vì vậy CLOPIAS nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Cách dùng: Uống nguyên viên thuốc với một ly nước.

Chống chỉ định:

Người bệnh mẫn cảm với clopidogrel, aspirin hoặc các thành phần khác của thuốc.

Bệnh nhân dị ứng với các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID).

Bệnh nhân có các bệnh kèm theo gồm hen suyễn, chảy máu, polyp mũi (một loại u trong mũi).

Loét dạ dày, chảy máu trong não, bệnh gan nặng, bệnh thận nặng.

Phụ nữ có thai: 3 tháng cuối thai kỳ.

Cảnh báo và thận trọng:

Clopidogrel:

Rối loạn máu và huyết học: Clopidogrel nên được sử dụng cẩn thận ở những bệnh nhân có nguy cơ bị chảy máu cao do chấn thương, phẫu thuật hoặc các bệnh lý khác và ở những bệnh nhân điều trị bằng aspirin, heparin, các chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa hoặc thuốc chống viêm (NSAIDs) bao gồm thuốc ức chế Cox-2, hoặc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, hoặc các sản phẩm khác có nguy cơ chảy máu như pentoxifyllin. Không nên dùng đồng thời clopidogrel với thuốc chống đông máu vì nó có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.

Thận trọng đối với bệnh nhân có nguy cơ chảy máu như:

- Loét dạ dày.
- Chảy máu bên trong các mô, cơ quan hoặc các khớp trong cơ thể.
- Thương tích nặng gần đây.
- Mới phẫu thuật gần đây (kể cả nhỏ răng).
- Sắp được phẫu thuật (kể cả nhỏ răng) trong vòng 7 ngày tới.

Bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối:

Thận trọng trong trường hợp ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), hemophilia mắc phải, tai biến mạch máu não thoáng qua, phản ứng chéo giữa thienopyridin.

Chứng haemolipia.

Clopidogrel làm kéo dài thời gian đông máu. Trường hợp bệnh nhân có cục máu đông trong động mạch não (nhũn não) nên ngưng điều trị.

Phản ứng chéo giữa thienopyridines.

Bệnh nhân tiền sử quá mẫn với thienopyridin (như clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) do phản ứng chéo giữa thienopyridin. Thienopyridin có thể gây phản ứng dị ứng nhẹ hoặc nặng như phát ban, phù mạch, hoặc các phản ứng chẩn đoán huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính.

Cần thận trọng ở bệnh nhân điều trị đồng thời với clopidogrel và các sản phẩm chuyển hóa qua Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19) và CYP2C8.

Bệnh nhân suy gan, suy thận.

Aspirin:

Sản phẩm có chứa aspirin nên cẩn thận trọng ở người bị tiền sử hen, bệnh gút, thiếu G6PD.

Acetylsalicylic acid có thể góp phần gây ra hội chứng Reye ở một số trẻ em.

Dùng thận trọng trong trường hợp tăng huyết áp và khi bệnh nhân có tiền sử bệnh loét dạ dày, tá tràng và trĩ từ khi xuất huyết hoặc đang điều trị thuốc chống đông máu.

Acetylsalicylic acid nên được sử dụng cẩn thận ở những bệnh nhân suy thận hoặc chức năng gan ở mức độ vừa phải (chống chỉ định nếu nặng) hoặc ở những bệnh nhân bị mất nước do sử dụng NSAIDs có thể làm suy giảm chức năng thận. Xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện thường xuyên ở những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa.

Acetylsalicylic acid có thể thúc đẩy các cơn co thắt phế quản và hen hoặc các phản ứng quá mẫn khác. Yếu tố nguy cơ là bệnh hen, sốt cỏ khô, polyps mũi hoặc các bệnh đường hô hấp mãn tính. Điều trị tương tự cũng áp dụng cho những bệnh nhân cũng có phản ứng dị ứng với các chất khác (ví dụ với phản ứng da, ngứa hoặc mày đay).

Nên ngưng dùng khi có biểu hiện ban đầu của phát ban da, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của quá mẫn.

Bệnh nhân cao tuổi dễ bị đột nhỵ cảm với các tác dụng bất lợi của NSAIDs, bao gồm acid acetylsalicylic như xuất huyết dạ dày ruột và loét có thể gây tử vong. Trường hợp điều trị kéo dài, bệnh nhân cần được kiểm tra thường xuyên.

Cần thận trọng khi dùng thuốc cùng lúc như corticoid đường uống, các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc và deferasirox có thể làm tăng nguy cơ bị loét dạ dày. Acetylsalicylic acid liều thấp làm giảm bài tiết acid uric. Do vậy, bệnh nhân có nguy cơ tăng cơn gút.

Nguy cơ làm hạ đường huyết với sulfonylureas và insulin có thể tăng lên khi dùng aspirin liều cao hơn.

Không nên sử dụng cho bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase, rối loạn hấp thu glucose-galactose.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai: Aspirin ức chế cyclooxygenase và sự sản sinh prostaglandin; điều này quan trọng với sự đông ông động mạch. Aspirin còn ức chế co bóp tử cung, do đó gây trì hoãn chuyển dạ. Tác dụng ức chế sản sinh prostaglandin có thể dẫn đến đóng sớm ống động mạch trong tử cung, với nguy cơ nghiêm trọng tăng huyết áp động mạch phổi và suy hô hấp sơ sinh. Nguy cơ chảy máu tăng lên ở cả mẹ và thai nhi, vì aspirin ức chế kết tập tiểu cầu ở mẹ và thai nhi. Do đó, không được dùng CLOPIAS trong 3 tháng cuối cùng của thời kỳ mang thai.

Các nghiên cứu của clopidogrel trên chuột và thỏ, với liều 500 mg và 300 mg/kg/ngày (tương ứng 65 và 78 lần so với liều cơ bản trên người mg/m² da), các bằng chứng cho thấy không có sự ảnh hưởng đến sự sinh sản của clopidogrel. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên phụ nữ mang thai, nên không nên dùng CLOPIAS trong thời kỳ mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú: Aspirin vào trong sữa mẹ, nhưng với liều điều trị bình thường có rất ít nguy cơ xảy ra tác dụng có hại ở trẻ bú sữa mẹ.

Nghiên cứu trên chuột cho thấy clopidogrel được phân bố trong sữa chuột, nhưng không biết thuốc có bài tiết qua sữa người hay không.

Vì vậy, không nên dùng CLOPIAS hoặc ngưng cho con bú trong thời gian dùng thuốc vì những nguy cơ phản ứng có hại trầm trọng đối với trẻ.

Ảnh hưởng của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc: Trong một số ít trường hợp thuốc có thể gây nhức đầu, chóng mặt do đó cần lưu ý khi lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác thuốc:

Một số thuốc có thể ảnh hưởng đến việc sử dụng CLOPIAS hoặc ngược lại:

- Nồng độ salicylat trong huyết tương ít bị ảnh hưởng bởi các thuốc khác, nhưng việc dùng đồng thời với aspirin làm giảm nồng độ của indomethacin, naproxen, và fenoprofen.

- Tương tác của aspirin với warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu.

- Với methotrexat, thuốc hạ glucose máu sulphonylurea, phenytoin, acid valproic làm tăng nồng độ thuốc này trong huyết thanh và tăng độc tính.

- Tương tác khác của aspirin gồm sự đối kháng với natri niệu do spironolacton và sự phong bế vận chuyển tích cực của penicillin từ dịch não - tủy vào máu. Aspirin làm giảm tác dụng của thuốc acid uric niệu như probenecid và sulphimpyrazol.

- Clopidogrel ảnh hưởng đến sự chuyển hoá các enzym ở gan. Xuất hiện sự ức chế isoenzym CYP2C9 trên *in vitro* tại các nồng độ cao. Chuyển đổi thành chất chuyển hoá có hoạt tính bởi CYP2C19. Tiềm lực được động học (giảm nồng độ của hoạt động chất chuyển hoá) và được lực học (giảm sự kháng kết tập tiểu cầu) tương tác với các chất ức chế CYP2C19. Vì vậy tránh sử dụng CLOPIAS với các thuốc ức chế CYP2C19 (omeprazol).

- Các nghiên cứu cho thấy, thuốc ức chế bơm proton có thể có tác dụng bất lợi lên hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel. Tất cả các thuốc ức chế bơm proton đều chuyển hoá qua CYP2C19 với mức độ thay đổi. Omeprazol làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu của clopidogrel gấp trước tiên khi dùng đồng thời. Các thuốc ức chế bơm proton khác như rabeprazol và lansoprazol có thể ảnh hưởng đến hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel. Các dữ liệu về pantoprazol và esomeprazol cho thấy tác dụng trung lập. Pantoprazol là chất ức chế yếu nhất với CYP2C19 và cho thấy không tương tác rõ rệt với clopidogrel. Dựa vào các dữ liệu hiện nay, pantoprazol có thể là lựa chọn tốt nhất ở bệnh nhân dùng clopidogrel cần phải sử dụng ức chế bơm proton.

- Các thuốc khác ảnh hưởng kháng tiểu cầu của clopidogrel như: Cilostazol, cimetidin. Dùng đồng thời clopidogrel với thuốc chống viêm không-steroid, warfarin, sẽ làm tăng nguy cơ chảy máu.

Tác dụng không mong muốn (ADR):

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Chảy máu, chảy máu có thể xảy ra dưới dạng chảy máu trong dạ dày hoặc trong ruột, bầm máu, tụ máu (xuất huyết khác thường hoặc bầm máu dưới da), chảy máu cam, tiểu ra máu. Trong một số ít trường hợp, chảy máu trong mắt, trong số, hoặc trong khớp cũng đã được báo cáo.

Tiêu hoá: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, ợ nóng, đau dạ dày, loét dạ dày - ruột.

Hệ thần kinh trung ương: Mệt mỏi.

Da: Ban, mày đay.

Khác: Sốc phản vệ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Đau đầu, bồn chồn, cầu gắt, chóng mặt.

Tiêu hoá: Ợ mửa, buồn nôn, táo bón, đầy hơi trong dạ dày hoặc trong ruột.

Gan: Độc hại gan.

Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, thời gian chảy máu kéo dài.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tiêu hoá: Đau bụng.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt.

Da: Da nổi bóng nước, dị ứng da.

Cơ quan khác: Phản ứng dị ứng toàn thân, sưng miệng, viêm miệng, giảm huyết áp, lơ mơ, ảo giác, đau cơ, thay đổi vị giác.

Tác dụng không rõ tần suất:

Thăng óc, loét, ú tai, mất thính lực, phản ứng dị ứng đột ngột đe dọa tính mạng, bệnh thận, hạ đường huyết, gút.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí: Không có thông tin quá liều đối với CLOPIAS.

Quá liều clopidogrel: Nghiên cứu trên động vật, liều đơn độc clopidogrel > 1500 mg/kg dẫn đến hoại tử - xuất huyết tiêu hoá, viêm thực quản và viêm ruột ở chuột, khỉ. Hoại tử ống thận và viêm ống thận mô kẽ cũng được quan sát trên chuột.

Quá liều clopidogrel thường dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu và các biến chứng chảy máu. Vì vậy, hãy đến gặp bác sĩ hoặc khoa cấp cứu của bệnh viện gần nhất nếu quan sát thấy chảy máu.

Quá liều aspirin: Các triệu chứng ở mức trung bình: Ú tai, giảm thính lực, chóng mặt, đau đầu, lú lẫn, triệu chứng tiêu hoá (buồn nôn, nôn, đau dạ dày).

Các triệu chứng nghiêm trọng: Sốt, thờnh, tăng thể ceton trong máu, nhiễm kiềm hô hấp, nhiễm toan chuyển hoá, hôn mê, truy tìm mạch, suy hô hấp, xuất huyết, hạ đường huyết nặng.

Trong trường hợp quá liều nghiêm trọng, các biện pháp sau đây nên được can thiệp: Nhập viện, làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn (chú ý cẩn thận để không hít vào) hoặc rửa dạ dày, cho uống than hoạt. Thực hiện thăm phân phúc mạc, thăm tách máu, truyền thay máu nếu cần thiết. Theo dõi và nâng đỡ các chức năng cần thiết cho sự sống. Điều trị sốt cao; truyền dịch, chất điện giải, hiệu chỉnh cân bằng acid - bazơ; điều trị chứng tích ceton; giữ nồng độ glucose huyết tương thích hợp.

Ngoài ra, cần theo dõi trong thời gian dài nếu uống quá liều mức độ lớn, vì sự hấp thu có thể kéo dài; nếu xét nghiệm thực hiện trước khi uống 6 giờ không cho thấy nồng độ độc salicylat, cần làm xét nghiệm nhắc lại.

Gây bài niệu bằng kiềm hoá nước tiểu để tăng thải trừ salicylat. Tuy vậy, không nên dùng bicarbonate uống, vì có thể làm tăng hấp thu salicylat. Nếu dùng acetazolamid, cần xem xét kỹ tăng nguy cơ nhiễm acid chuyển hoá nghiêm trọng và ngộ độc salicylat (gây nên do tăng thẩm nhập salicylat vào não vì nhiễm acid chuyển hoá). Theo dõi phù phổi và co giật và thực hiện liệu pháp thích hợp nếu cần.

Truyền máu hoặc dùng vitamin K nếu cần để điều trị chảy máu. Nếu có bất cứ triệu chứng quá liều nào liên quan đến CLOPIAS thì ngưng dùng thuốc ngay và thông báo nguy cơ bác sĩ.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản: Bảo quản thuốc ở nơi khô thoáng, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Nhà sản xuất: CÔNG TY CP US PHARMA USA

Địa chỉ: Lô B1- 10, Đường D2, KCN Tây Bắc Củ Chi, TP.Hồ Chí Minh

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ về số điện thoại 028 37908860