

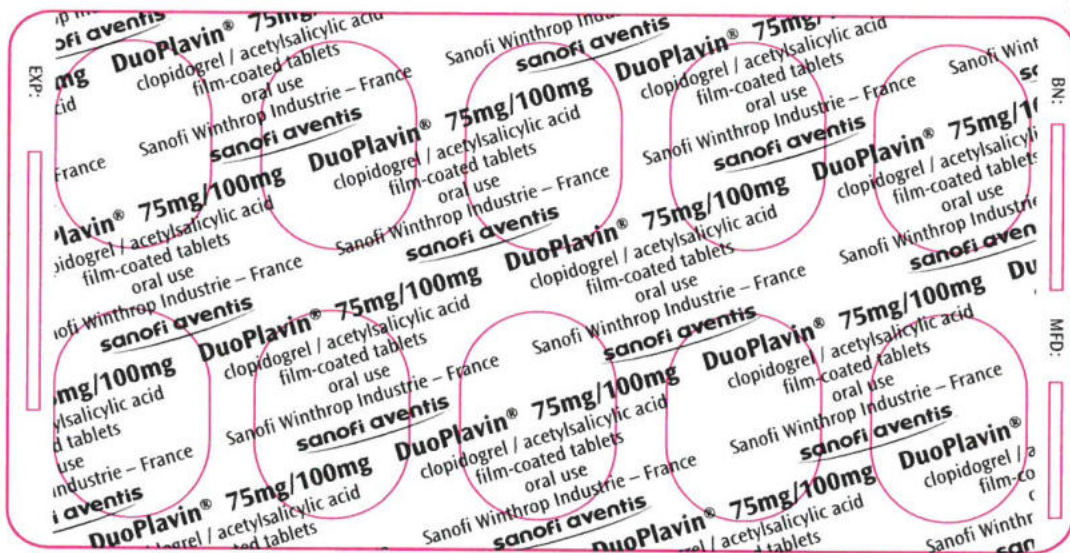
Packaging Administration Sanofi Ambarès - France				Libellé : ETUI INV DUOPL 75/100 30CP VN				SANOFI	
Item code	633240	Creation date	22/02/2016	Country	VIETNAM	Code Laetus	980		
Based on	258513	By	I. SOURBE	Format	74x30x145	Color number	3		
Article	ETUI	Modification date	06/12/2018	Ref FT	AMBR5-M002225	Font	Ocean Sans Pro SAN + Arial		
Proof n°	6	By	I. SOURBE	Country requirement	CR/VN-V1-07/2012	Font size	6 pts		
This artwork proof indicates colour position only. Please refer to Pantone Colour Formula				Used Colors printable					
				Pantone 3015 C		Pantone 185 C + dégradé		Pantone 285 C	
				Zone non vernie		Plan			

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/10/2019



sanofi aventis		Packaging Asia/Pacific & Intercontinental	
GENERAL	Code:	244218	
	Update:	V3 - 10/05/2010	
	Current item code:	-	
	Product/Item type:	Foil DUOPLAVIN 75-100MG BL 3x10	
	Country:	Vietnam (VN)	
	Languages:	EN	
	Market Barcode:		
	Artwork by:	C. Martin	
	Plant:	AMBARES	
	TECHNICAL	Format:	140 x 71 mm - Laize 294 mm
Plant barcode:		1777 (code Laetus)	
Colour(s):		1 Black	
Font(s):		Ocean Sans AV	
Size:		7 pts (mini)	
Technical Plans:		Alu COPL10cp (Assembly card) U-140x71-01 (Technical constraints) EM/75G (Technical information)	



DuoPlavin® 75 mg/100 mg
clopidogrel /acetylsalicylic acid
viên nén bao phim

THUỐC BÁN THEO ĐƠN

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

THÀNH PHẦN

- Hoạt chất chính: clopidogrel và acid acetylsalicylic.
Mỗi viên chứa: 75 mg clopidogrel (dưới dạng hydrogen sulphat) và 100 mg acid acetylsalicylic (ASA).
- Tá dược viên nhân: mannitol (E421), macrogol 6000, cellulose vi tinh thể, low substituted hydroxypropylcellulose, tinh bột ngô, dầu thầu dầu hydrô-hóa, acid stearic và oxid silic khan dạng keo
- Tá dược bao viên: lactose monohydrat, hypromellose (E464), titani dioxide (E171), triacetin (E1518), oxid sắt đỏ (E172), và sáp carnauba.

DẠNG BÀO CHẾ

DuoPlavin 75 mg/100 mg là viên nén bao phim hình bầu dục, hai mặt hơi lồi, màu hồng sáng, có khắc 'C75' ở một mặt và 'A100' ở mặt kia.

CHỈ ĐỊNH

DuoPlavin được chỉ định để dự phòng thứ phát các biến cố huyết khối do xơ vữa ở bệnh nhân người trưởng thành đang dùng cả clopidogrel và acid acetylsalicylic (ASA). DuoPlavin là thuốc phối hợp liều cố định để tiếp tục điều trị trong:

- Hội chứng mạch vành cấp không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q) kể cả những bệnh nhân đang được đặt stent sau khi can thiệp mạch vành qua da
- Nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên trên bệnh nhân được điều trị nội khoa đủ điều kiện để dùng liệu pháp tiêu sợi huyết.

Xin xem thêm thông tin mục dược lực học.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

- Người lớn và người già

Nên dùng DuoPlavin mỗi ngày một liều duy nhất 75 mg/100 mg.

DuoPlavin được dùng sau khi đã khởi trị clopidogrel và ASA riêng lẻ.

- *Trên bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp không có đoạn ST chênh lên* (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q): Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định chính thức. Dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng ủng hộ việc sử dụng lên đến 12 tháng, và lợi ích tối đa được nhận thấy sau 3 tháng (xem dược động học). Nếu ngưng dùng DuoPlavin, bệnh nhân có thể vẫn được hưởng lợi khi tiếp tục dùng một trong hai thuốc kháng tiểu cầu.
- *Trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên*: Nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt sau khi khởi phát triệu chứng và tiếp tục điều trị ít nhất 4 tuần lễ. Lợi ích của sự phối hợp clopidogrel với ASA ngoài phạm vi 4 tuần chưa được nghiên cứu trong bệnh cảnh này (xem dược động học). Nếu ngưng dùng DuoPlavin, bệnh nhân có thể vẫn được hưởng lợi khi tiếp tục dùng một trong hai thuốc kháng tiểu cầu.

Nếu quên uống một liều:

- Trong vòng chưa quá 12 giờ sau giờ uống thuốc thường lệ: bệnh nhân nên dùng ngay một liều rồi sau đó uống liều kế tiếp vào giờ thường lệ.
- Nếu đã quá 12 giờ: bệnh nhân nên uống liều kế tiếp vào giờ thường lệ và không được tăng liều gấp đôi.

- Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của DuoPlavin trên trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được chứng minh. DuoPlavin không được khuyến dùng trên các đối tượng này.

- Suy thận

Không được dùng DuoPlavin trên bệnh nhân suy thận nặng (xem chống chỉ định). Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế trên bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình (xem Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi dùng). Do đó, phải thận trọng khi dùng DuoPlavin trên những bệnh nhân này.

- Suy gan

Không được dùng DuoPlavin trên bệnh nhân suy gan nặng (xem Chống chỉ định). Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế trên bệnh nhân có bệnh gan vừa phải vẫn là đối tượng có cơ địa dễ chảy máu (xem Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi dùng). Do đó, phải thận trọng khi dùng DuoPlavin trên những bệnh nhân này.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Có thể uống thuốc khi đói hoặc khi no.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Vì sự hiện diện của hai thành phần trong sản phẩm, chống chỉ định dùng DuoPlavin trong trường hợp:

- Quá mẫn với các thành phần hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong danh mục tá dược.
- Suy gan nặng.
- Xuất huyết bệnh lý đang hoạt động như loét dạ dày-tá tràng hoặc xuất huyết nội sọ.

Ngoài ra, vì có sự hiện diện của ASA, nên thuốc cũng bị chống chỉ định trong:

- Quá mẫn với thuốc kháng viêm không-steroid (NSAIDs) và hội chứng hen, viêm mũi, và pô-líp mũi. Bệnh nhân có bệnh lý đường bào tử trước, mà việc sử dụng acid acetylsalicylic ở họ có thể gây ra phản ứng quá mẫn nặng (bao gồm sốc tuần hoàn với triệu chứng đỏ bừng, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và buồn nôn)
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút).
- Ba tháng cuối thai kỳ (xem Phụ nữ có thai và nuôi con bằng sữa mẹ).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chảy máu và các rối loạn huyết học

Vì nguy cơ chảy máu và các phản ứng bất lợi về huyết học, nên xem xét thực hiện ngay xét nghiệm đếm số lượng tế bào máu và/hoặc các xét nghiệm thích hợp khác mỗi khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng gợi ý xuất huyết trong quá trình điều trị (xem Tác dụng không mong muốn). Vì là thuốc kháng tiểu cầu kép, nên thận trọng khi dùng DuoPlavin trên bệnh nhân có thể bị tăng nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hoặc các tình trạng bệnh lý khác và trên bệnh nhân đang điều trị với các thuốc NSAIDs khác, bao gồm thuốc ức chế COX-2, heparin, thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa, các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs), thuốc tiêu sợi huyết hoặc các thuốc kết hợp với tăng nguy cơ xuất huyết như là pentoxifylline (xem Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Phải theo dõi kỹ mọi dấu hiệu xuất huyết trên bệnh nhân, kể cả chảy máu ẩn, đặc biệt là trong những tuần đầu điều trị và/hoặc sau các thủ thuật hoặc phẫu thuật tim xâm lấn. Việc đồng thời sử dụng DuoPlavin với các thuốc kháng đông khác không được khuyến nghị vì có thể làm tăng cường độ chảy máu (xem Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ và nha sĩ rằng mình đang dùng DuoPlavin trước khi lên lịch phẫu thuật và trước khi dùng bất cứ một thuốc mới nào. Khi cân nhắc phẫu thuật lựa chọn, nên xem lại nhu cầu của liệu pháp kháng tiểu cầu kép và xem xét sử dụng một thuốc kháng tiểu cầu đơn độc. Nếu bệnh nhân phải tạm thời ngưng dùng liệu pháp kháng tiểu cầu, nên ngưng thuốc DuoPlavin 7 ngày trước khi mổ.

DuoPlavin kéo dài thời gian chảy máu và nên thận trọng khi dùng trên bệnh nhân có các sang thương có xu hướng chảy máu (đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa và nội nhãn cầu).

Cũng nên báo cho bệnh nhân biết rằng khi uống DuoPlavin thì phải mất một thời gian dài hơn thường lệ máu mới ngưng chảy, và họ nên báo cho bác sĩ biết mọi xuất huyết khác thường (vị trí và thời gian).

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP= thrombotic thrombocytopenic purpura)

TTP đã được báo cáo trong một số rất hiếm trường hợp sau khi dùng clopidogrel, đôi khi sau một phơi nhiễm ngắn. Đặc điểm của tình trạng bệnh lý này là giảm tiểu cầu và thiếu máu tán huyết do bệnh lý vi mạch kết hợp với các dấu hiệu thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP là một bệnh có tiềm năng tử vong cần điều trị kịp thời, kể cả lọc huyết tương.

Bệnh máu khó đông mắc phải

Bệnh máu khó đông mắc phải đã được báo cáo sau khi dùng clopidogrel. Trong trường hợp kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần được phân lập xác định đi kèm hoặc không kèm chảy máu, cần cân nhắc đến bệnh máu khó đông mắc phải. Bệnh nhân có chẩn đoán xác định của bệnh máu khó đông mắc phải cần được xử lý và điều trị bởi các chuyên gia, và nên ngưng sử dụng clopidogrel.

Con thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quy gần đây

Trên bệnh nhân gần đây bị thiếu máu cục bộ não thoáng qua hoặc đột quy có nguy cơ cao tái phát tai biến thiếu máu cục bộ, phối hợp ASA và clopidogrel được chứng minh là làm tăng xuất huyết nặng. Do đó, việc phối hợp thuốc như thế cần được thực hiện thận trọng ngoài những tình huống lâm sàng mà phối hợp thuốc đã được chứng minh là có lợi.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Dược di truyền học: Ở những bệnh nhân có chuyển hóa CYP2C19 kém, clopidogrel ở liều khuyến cáo ít tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel và có đáp ứng chức năng tiểu cầu nhỏ hơn. Đã có các xét nghiệm để xác định kiểu gen CYP2C19 ở bệnh nhân.

Vì clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính một phần nhờ CYP2C19, việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính của men này dự kiến sẽ làm giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Mỗi liên quan lâm sàng của sự tương tác này không rõ ràng. Để thận trọng, không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình (xem Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác danh mục các thuốc ức chế CYP2C19, và xem dược động học).

Chất nền CYP2C8

Nên thận trọng ở những bệnh nhân điều trị đồng thời clopidogrel và các thuốc chuyển hóa bởi CYP2C8 (xem Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Phản ứng chéo giữa những thienopyridines

Bệnh nhân nên được đánh giá tiền sử quá mẫn cảm với các thienopyridines (như clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) do phản ứng chéo giữa thienopyridines đã được ghi nhận (xem Tác dụng không mong muốn). Thienopyridines có thể gây nên các phản ứng dị ứng từ nhẹ đến nặng như phát ban da, phù mạch hoặc phản ứng chéo về huyết học như giảm tiểu cầu hoặc giảm bạch cầu. Bệnh nhân phát triển phản ứng dị ứng trước đây và/hoặc phản ứng huyết học với một thienopyridine có thể tăng nguy cơ phát triển một phản ứng tương tự hoặc khác với một thienopyridine khác. Theo dõi các dấu hiệu quá mẫn cảm ở những bệnh nhân đã biết là bị dị ứng với thienopyridine được khuyến nghị.

Thận trọng cần thiết vì có ASA

- Trên bệnh nhân có tiền sử hen suyễn hoặc rối loạn dị ứng, vì họ có nguy cơ cao phản ứng quá mẫn.
- Trên bệnh nhân thống phong (gút) vì liều thấp ASA làm tăng nồng độ urat.
- Trên trẻ em dưới 18 tuổi, vì có thể có sự kết hợp giữa ASA và hội chứng Reye. Hội chứng Reye là bệnh rất hiếm gặp nhưng có thể gây tử vong.
- Thuốc nên được sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ ở bệnh nhân bị thiếu hụt men glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) do nguy cơ chứng tan huyết (xem Tác dụng không mong muốn).
- Rượu có thể tăng nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa khi dùng kèm với ASA. Bệnh nhân nên được tư vấn về nguy cơ tổn thương và xuất huyết đường tiêu hóa khi dùng clopidogrel kèm ASA chung với rượu, đặc biệt nếu uống rượu dài ngày hoặc nghiện rượu nặng (xem Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Đường tiêu hóa

Nên thận trọng khi dùng DuoPlavin trên bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày hoặc xuất huyết dạ dày-tá tràng hoặc có các triệu chứng ở đường tiêu hóa trên nhẹ vì đó có thể là loét dạ dày và có thể dẫn đến xuất huyết dạ dày, các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra ở đường tiêu hóa bao gồm đau dạ dày, ợ nóng, buồn nôn, ói mửa, và xuất huyết tiêu hóa. Mặc dù những triệu chứng không quan trọng ở đường tiêu hóa trên, như khó tiêu, thường gặp và có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong khi điều trị, thầy thuốc nên cảnh báo các dấu hiệu của loét và xuất huyết, ngay cả khi không có triệu chứng tiêu hóa trước đó. Nên báo cho bệnh nhân biết các dấu hiệu và triệu chứng của các tác dụng phụ không mong muốn trên đường tiêu hóa và cần phải làm gì nếu chúng xảy ra (xem Tác dụng không mong muốn).

Tá dược

DuoPlavin chứa lactose. Bệnh nhân có những vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu men latase của chủng tộc Lapp hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này. Thuốc này còn chứa dầu thầu dầu hydro-hóa có thể gây nặng bụng và tiêu chảy.

Phụ nữ có thai và nuôi con bằng sữa mẹ

Phụ nữ có thai

Hiện không có số liệu lâm sàng về phơi nhiễm với DuoPlavin trong thai kỳ. Không nên dùng DuoPlavin trong ba tháng đầu và ba tháng giữa thai kỳ trừ khi tình trạng lâm sàng của thai phụ đòi hỏi cần điều trị với clopidogrel/ASA.

Vì sự hiện diện của ASA, DuoPlavin bị chống chỉ định trong ba tháng cuối thai kỳ.

Clopidogrel:

Vì không có đủ số liệu về việc phơi nhiễm clopidogrel trên phụ nữ có thai, tốt hơn là không nên sử dụng clopidogrel trong suốt thai kỳ như một biện pháp phòng ngừa.

Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng nguy hại trực tiếp hoặc gián tiếp nào đến quá trình mang thai, sự phát triển phôi/thai nhi, sự sinh nở hoặc phát triển sau khi sinh.

ASA:

Liều thấp (lên đến 100 mg/ngày):

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy những liều lên đến 100 mg/ngày, được sử dụng hạn chế trong sản khoa, vẫn cần theo dõi đặc biệt, tỏ ra an toàn.

Liều 100-500 mg/ngày:

Không có đủ kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng liều trên 100 mg/ngày đến 500 mg/ngày. Do đó, những khuyến nghị dưới đây cho những liều từ 500 mg/ngày trở lên cũng được áp dụng cho khoảng liều này.

Liều 500 mg/ngày trở lên:

Sự ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng bất lợi trên thai kỳ và/hoặc sự phát triển phôi/thai. Số liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học gợi ý cho thấy tăng nguy cơ sảy thai và dị dạng tim và tật hở thành bụng sau khi dùng thuốc ức chế sự tổng hợp prostaglandin trong đầu thai kỳ. Nguy cơ tuyệt đối của dị dạng tim mạch tăng từ dưới 1%, lên khoảng 1,5%. Nguy cơ được cho là tăng theo liều dùng và thời gian điều trị. Trên động vật, việc dùng thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin được chứng minh là gây độc tính sinh sản. Cho đến khi thai được 24 tuần tuổi (tháng thứ 5 của thai kỳ), không nên dùng acid acetylsalicylic trừ khi thật cần thiết. Nếu acid acetylsalicylic được dùng cho một phụ nữ đang muốn mang thai, hoặc cho đến tuần thứ 24 của thai kỳ (tháng thứ 5 mang thai), phải giữ liều thấp và thời gian điều trị càng ngắn càng tốt.

Từ bắt đầu tháng thứ 6 của thai kỳ, tất cả các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin có thể làm cho:

- thai nhi phơi nhiễm với:
 - độc tính tim phổi (đóng động mạch sớm và tăng áp phổi);
 - rối loạn chức năng thận, có thể tiến triển đến suy thận với thiếu ôi;
- mẹ và trẻ sơ sinh, vào cuối thai kỳ, phơi nhiễm với:
 - khả năng kéo dài thời gian chảy máu, có thể xảy ra tác dụng chống kết tập tiểu cầu ngay cả với liều rất thấp;
 - ức chế sự co thắt tử cung dẫn đến chậm chuyển dạ hoặc chuyển dạ kéo dài.

Nuôi con bằng sữa mẹ

Không rõ clopidogrel có được tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có sự bài tiết của clopidogrel vào trong sữa. ASA được biết là tiết vào sữa mẹ với những lượng hạn chế. Nên ngưng không cho con bú trong thời gian điều trị với DuoPlavin.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về khả năng sinh sản với DuoPlavin. Không có bằng chứng clopidogrel ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật. Không rõ liệu ASA có ảnh hưởng khả năng sinh sản hay không.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc

Một số tác dụng không mong muốn như chóng mặt có thể xảy ra, nên thận trọng trong những trường hợp này.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Thuốc liên quan đến nguy cơ xuất huyết:

Nguy cơ xuất huyết tăng cao do tác động hỗ trợ tiềm năng. Nên thận trọng đối với việc dùng cùng lúc các thuốc liên quan đến nguy cơ xuất huyết (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Thuốc kháng đông dạng uống:

Việc sử dụng đồng thời DuoPlavin với thuốc kháng đông dạng uống không được khuyến nghị vì có thể làm tăng mức độ chảy máu (xem Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi dùng). Mặc dù việc sử dụng clopidogrel 75 mg/ngày không làm thay đổi được động học của S-warfarin hoặc chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân trị liệu dài ngày, dùng đồng thời clopidogrel với warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu do các tác dụng không phụ thuộc trên sự cầm máu.

Thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa:

Nên thận trọng khi dùng DuoPlavin trên bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng).

Heparin:

Trong một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên người khỏe mạnh, clopidogrel không nhất thiết làm thay đổi liều heparin hoặc ảnh hưởng đến tác dụng của heparin trên sự đông máu. Dùng chung với heparin

không ảnh hưởng gì đến sự ức chế kết tập tiểu cầu do clopidogrel gây ra. Có thể có một tương tác dược lực học giữa DuoPlavin và heparin, dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, phải thận trọng khi đồng thời sử dụng hai thuốc này (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng).

Thuốc tiêu sợi huyết:

Độ an toàn khi sử dụng đồng thời clopidogrel, thuốc tiêu sợi huyết đặc hiệu hoặc không đặc hiệu với fibrin, và heparin đã được đánh giá trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Tỷ lệ mới mắc của xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng tương tự như tỷ lệ này đã quan sát được khi dùng chung các thuốc tiêu sợi huyết và heparin với ASA (xem Tác dụng không mong muốn). Độ an toàn của việc đồng thời sử dụng DuoPlavin với các thuốc tiêu sợi huyết khác chưa được chính thức chứng minh và nên thận trọng khi dùng chung (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng).

Thuốc NSAIDs:

Trong một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên người khỏe mạnh tình nguyện, việc đồng thời sử dụng clopidogrel và naproxen làm tăng chảy máu ẩn ở đường tiêu hóa. Do đó, không nên dùng chung với các thuốc NSAIDs kể cả thuốc ức chế COX-2 (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng).

Dữ liệu thực nghiệm gợi ý rằng ibuprofen có thể ức chế tác dụng của aspirin liều thấp trên sự kết tập tiểu cầu khi chúng được dùng cùng lúc. Tuy nhiên, những hạn chế của những dữ liệu này và sự thiếu chắc chắn khi ngoại suy các số liệu *ex vivo* sang tình huống lâm sàng hàm ý rằng không thể đưa ra một kết luận chắc chắn đối với việc sử dụng ibuprofen thường xuyên, và không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng nào được xem là có thể do việc thỉnh thoảng sử dụng ibuprofen (dược lực học).

Metamizole:

Metamizole có thể làm giảm tác động của ASA trên sự kết tập tiểu cầu khi dùng đồng thời. Do đó, nên thận trọng đối với sự kết hợp này ở những bệnh nhân dùng liều thấp ASA để bảo vệ tim.

SSRIs:

Vì SSRIs ảnh hưởng hoạt hóa tiểu cầu và tăng nguy cơ chảy máu, nên thận trọng khi dùng SSRIs với clopidogrel.

Các điều trị khác được dùng đồng thời với clopidogrel:

Vì clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính một phần nhờ CYP2C19, việc sử dụng những thuốc ức chế hoạt tính của men này dự kiến sẽ làm giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Liên quan lâm sàng của tương tác này chưa chắc chắn. Để thận trọng, không nên sử dụng đồng thời những thuốc ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng, Dược động học).

Những thuốc ức chế mạnh và trung bình thu thể CYP2C19 gồm có, ví dụ, omeprazole và esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazepine, và efavirenz.

Thuốc ức chế bơm proton (PPI):

Omeprazole 80 mg một lần mỗi ngày dùng hoặc đồng thời với clopidogrel hoặc cách 12 giờ giữa các lần dùng của 2 thuốc làm giảm sự tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính là 45% (liều tải) và 40% (liều duy trì). Sự sụt giảm này liên quan đến sự giảm sút 39% (liều tải) và 21% (liều duy trì) của ức chế kết tập tiểu cầu. Esomeprazole dự kiến có tương tác tương tự với clopidogrel.

Các dữ liệu không nhất quán về di chứng lâm sàng của tương tác dược động học (PK)/ dược lực học (PD) về các biến cố tim mạch chính đã được ghi nhận từ cả hai loại nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu quan sát. Để thận trọng, không nên sử dụng chung với omeprazole hoặc esomeprazole (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng).

Sự giảm sút ít rõ rệt hơn của việc tiếp xúc các chất chuyển hóa được quan sát thấy với pantoprazole và lansoprazole.

Nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính giảm 20% (liều tải) và 14% (liều duy trì) trong quá trình điều trị đồng thời với pantoprazole 80 mg 1 lần mỗi ngày. Điều này có liên quan đến việc suy giảm ức chế kết tập tiểu cầu trung bình tương ứng là 15% và 11%. Các kết quả này chỉ ra rằng clopidogrel có thể dùng chung với pantoprazole.

Không có bằng chứng cho thấy các thuốc khác làm giảm acid dạ dày như thuốc ức chế H₂ hoặc các thuốc kháng acid gây cản trở hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel.

Các thuốc khác:

Một số nghiên cứu lâm sàng khác đã được thực hiện với clopidogrel và các thuốc được dùng chung khác để khảo sát tiềm năng tương tác dược lực học và dược động học. Không thấy bất kỳ tương tác dược lực học có ý nghĩa nào khi dùng chung clopidogrel với atenolol, nifedipine, hoặc cả atenolol và nifedipine. Hơn nữa, hoạt tính dược lực học của clopidogrel không bị ảnh hưởng đáng kể bởi việc dùng chung với phenobarbital, hoặc estrogen.

Dược động học của digoxin hoặc theophylline không thay đổi khi được dùng chung với clopidogrel. Thuốc kháng acid không làm thay đổi mức độ hấp thu clopidogrel.

Dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE chỉ ra rằng Phenytoin và Tolbutamide là các chất chuyển hóa bởi CYP2C9 có thể an toàn khi dùng chung với clopidogrel.

Các thuốc là chất nền của CYP2C8: Clopidogrel cho thấy tăng phơi nhiễm repaglinide ở người tình nguyện khỏe mạnh. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng sự tăng phơi nhiễm repaglinide là do ức chế CYP2C8 bởi sự chuyển hóa glucuronide của clopidogrel. Do nguy cơ nồng độ huyết tương tăng, việc sử dụng đồng thời của clopidogrel và các thuốc đã bị loại bỏ trước đó bởi sự chuyển hóa qua CYP2C8 (e.g., repaglinide, paclitaxel) cần nên thận trọng (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng).

Các thuốc khác dùng cùng lúc với ASA:

Các tương tác với ASA đã được báo cáo với những dược phẩm sau đây:

- **Thuốc lợi niệu urate (benzbromarone, probenecid, sulfapyrazone):** Cần thận trọng vì ASA có thể ức chế tác dụng của thuốc lợi niệu urate thông qua sự thải trừ cạnh tranh acid uric.

- **Methotrexat:** Vì sự hiện diện của ASA, nên thận trọng khi dùng methotrexat ở liều cao hơn 20 mg/tuần cùng với DuoPlavin, vì nó có thể ức chế sự thanh thải methotrexat ở thận, dẫn đến độc tính tủy xương.

- **Tenofovir:** Việc dùng chung với tenofovir disoproxil fumarate và NSAIDs có thể làm tăng nguy cơ suy thận.

- **Acid Valproic:** dùng đồng thời salicylate và acid valproic có thể làm giảm protein gắn kết với thụ thể chuyển hóa acid valproic làm tăng nồng độ tổng và tự do acid valproic trong huyết tương.

- **Vaccine thủy đậu:** Các bệnh nhân được khuyến nghị không nên dùng salicylate trong khoảng 6 tuần sau khi tiêm ngừa vaccine thủy đậu. Một số trường hợp xảy ra hội chứng Reye sau khi sử dụng salicylate khi nhiễm thủy đậu (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng).

- **Acetazolamide:** Khuyến nghị thận trọng khi dùng đồng thời salicylate với acetazolamide vì có sự tăng nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa.

- **Nicorandil:** Ở bệnh nhân sử dụng đồng thời nicorandil và NSAIDs bao gồm ASA và LAS, có sự gia tăng nguy cơ của các biến chứng nặng như loét, thủng dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết (xem phần 4.4)

- **Các tương tác khác với ASA:** Các tương tác với liều cao (kháng viêm) của ASA cũng đã được báo cáo với những thuốc sau đây: thuốc ức chế men chuyển (ACE), phenytoin, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu, và thuốc hạ đường huyết uống.

- **Rượu:** Rượu có thể làm tăng nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa khi dùng với ASA. Bệnh nhân cần được tư vấn về nguy cơ tổn thương và xuất huyết đường tiêu hóa khi dùng clopidogrel kết hợp ASA với rượu, đặc biệt khi uống rượu dài ngày hoặc nghiện rượu nặng (Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi dùng)

- **Các tương tác khác với clopidogrel và ASA:** Hơn 30.000 bệnh nhân đã được nhận vào các thử nghiệm lâm sàng với clopidogrel kết hợp với ASA dùng ở liều duy trì thấp hơn hoặc bằng 325 mg, và đồng thời được dùng nhiều thuốc khác nhau bao gồm thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ACE, thuốc đối kháng calci, thuốc hạ cholesterol, thuốc giãn mạch vành, thuốc chống đái tháo đường (bao gồm insulin), thuốc chống động kinh và thuốc đối kháng GPIIb/IIIa mà không thấy bằng chứng tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

Ngoài những thông tin tương tác thuốc cụ thể được mô tả trên đây, các nghiên cứu tương tác với DuoPlavin và một số thuốc thường dùng trên bệnh nhân có bệnh xơ vữa huyết khối chưa được thực hiện.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Độ an toàn của clopidogrel đã được đánh giá trên hơn 42.000 bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng, bao gồm hơn 30.000 bệnh nhân được điều trị với clopidogrel kèm với ASA, và hơn 9.000 bệnh nhân được điều trị 1 năm trở lên. Những phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng được nhận thấy trong bốn nghiên cứu lớn, nghiên cứu CAPRIE (một nghiên cứu so sánh clopidogrel đơn độc với ASA) và các nghiên cứu CURE, CLARITY và COMMIT (các nghiên cứu so sánh clopidogrel kèm ASA với ASA đơn độc) được bàn luận dưới đây. Nhìn chung, clopidogrel 75 mg/ngày tương tự như ASA 325 mg/ngày trong nghiên cứu bất kể tuổi tác, giới tính và chủng tộc. Ngoài kinh nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng bất lợi cũng đã được bệnh nhân tự thông báo.

Chảy máu là phản ứng được báo cáo nhiều nhất trong các nghiên cứu lâm sàng cũng như trong kinh nghiệm hậu mại, mà phần lớn là được báo cáo trong tháng đầu điều trị.

Trong nghiên cứu CAPRIE, trên bệnh nhân được điều trị với clopidogrel hoặc ASA, tỷ lệ mới mắc chung của bất kỳ xuất huyết nào là 9,3%. Tỷ lệ mới mắc của các trường hợp nặng tương tự nhau giữa clopidogrel và ASA.

Trong nghiên cứu CURE, không thấy có xuất huyết nặng quá mức khi dùng với clopidogrel kèm với ASA trong vòng 7 ngày sau mổ bắc cầu động mạch vành trên bệnh nhân ngưng dùng thuốc hơn 5 ngày trước mổ. Trên bệnh nhân vẫn điều trị thuốc trong vòng 5 ngày trước khi mổ bắc cầu động mạch vành, tỉ lệ tai biến là 9,6% đối với clopidogrel kèm ASA, và 6,3% đối với giả dược kèm ASA.

Trong nghiên cứu CLARITY, có sự gia tăng chung về tỉ lệ xuất huyết ở nhóm clopidogrel kèm ASA so với nhóm dùng ASA đơn độc. Tỷ lệ mới mắc xuất huyết nặng tương tự nhau giữa hai nhóm. Kết quả này nhất

quán ở tất cả các phân nhóm bệnh nhân được xác định theo các đặc trưng ban đầu, và loại liệu pháp tiêu fibrin hoặc heparin.

Trong nghiên cứu COMMIT, tỉ lệ chung của xuất huyết nặng ngoài não hoặc xuất huyết não đều thấp và tương tự nhau ở hai nhóm.

Các phản ứng bất lợi xảy ra với clopidogrel đơn trị, với ASA đơn trị hoặc với clopidogrel kết hợp với ASA hoặc trong các nghiên cứu lâm sàng, hoặc do bệnh nhân tự thông báo được trình bày trong bảng sau.

Tần suất của chúng được định nghĩa bằng qui ước sau đây: thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước lượng từ số liệu hiện có). Trong mỗi hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức trầm trọng giảm dần.

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm, không rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính	Giảm bạch cầu trung tính, kể cả giảm bạch cầu trung tính nặng	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng), suy tủy xương*, thiếu máu bất sản, thiếu máu toàn dòng, thiếu máu 2 dòng, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, bệnh máu khó đông mắc phải type A, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, thiếu máu tán huyết ở bệnh nhân thiếu hụt men glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6DP)* (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng)
Rối loạn tim				Hội chứng Kounis (đau thắt ngực do co thắt dị ứng/nhồi máu cơ tim do dị ứng) trong bối cảnh phản ứng quá mẫn do acid acetylsalicylic* hoặc clopidogrel*
Rối loạn hệ miễn dịch				Sốc phản vệ*, bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn chéo giữa các thuốc trong nhóm thienopyridines (như ticlopidine, prasugrel) (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng)**, tăng nặng triệu chứng dị ứng hoặc dị ứng thức ăn*.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				Hạ đường huyết*, thống phong (gút)* (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng)
Rối loạn tâm thần				Ảo giác, lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh		Xuất huyết nội sọ (một số trường hợp được báo cáo có kết cục tử vong, đặc biệt ở người già), nhức đầu, dị cảm, choáng váng		Rối loạn vị giác
Rối loạn mắt		Chảy máu mắt (kết mạc, nhãn cầu, võng mạc)		
Rối loạn tai và mê đạo			Chóng mặt	Mất thính lực* hoặc ù tai*

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm, không rõ
Rối loạn mạch máu	Tụ máu			Xuất huyết nặng, xuất huyết vết mổ, viêm mạch (bao gồm ban xuất huyết Henoch-Schönlein), hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Chảy máu cam			Xuất huyết đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, viêm phổi, phù phổi không do tim với việc sử dụng lâu dài và trong bối cảnh phản ứng quá mẫn cảm do acid acetylsalicylic, viêm phổi tăng bạch cầu eosin
Rối loạn dạ dày-ruột	Xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu	Loét dạ dày và loét tá tràng, viêm dạ dày, ợi mửa, buồn nôn, táo bón, đầy hơi	Xuất huyết sau phúc mạc	Xuất huyết đường tiêu hóa và sau phúc mạc với kết cục tử vong, viêm tụy, rối loạn đường tiêu hóa trên (viêm thực quản, loét thực quản, thủng dạ dày, viêm dạ dày ăn mòn, viêm tá tràng ăn mòn, ung loét hoặc thủng dạ dày-tá tràng)*, rối loạn đường tiêu hóa dưới (ung loét ruột non (hỗng tràng, hồi tràng) và ruột già (trực tràng, ruột gà), viêm đại tràng và thủng ruột)*, các triệu chứng đường tiêu hóa trên* như đau dạ dày (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng), những phản ứng đường tiêu hóa liên quan ASA có thể hoặc không liên hệ với xuất huyết, và có thể xảy ra ở bất kỳ liều nào của acid acetylsalicylic và ở bệnh nhân có hoặc không có triệu chứng cảnh báo hoặc tiền sử trước đây của các biến cố tiêu hóa nghiêm trọng*. Viêm đại tràng (kể cả viêm loét đại tràng hoặc viêm đại tràng tế bào lympho), viêm miệng, viêm tụy cấp trong bệnh cảnh phản ứng quá mẫn cảm do acid acetylsalicylic*
Rối loạn gan mật				Suy gan cấp, tổn thương gan, chủ yếu tế bào gan*, viêm gan, tăng men gan*, xét nghiệm chức năng gan bất thường, viêm gan, mãn tính.

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm, không rõ
Rối loạn da và mô dưới da	Bầm máu	Nổi mẩn, ngứa, chảy máu dưới da (ban xuất huyết)		Viêm da bong nước (hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens Johnson, hồng ban đa dạng, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính AGEP), phù mạch, hội chứng quá mẫn do thuốc, phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ưa acid và những triệu chứng toàn thân (DRESS), hồng ban nổi mẩn hoặc tróc vảy, mề đay đỏ, chàm, lichen phẳng, ban thuốc cố định*
Rối loạn ngực và hệ sinh sản			Chứng vú to (nữ hóa tuyến vú)	
Rối loạn cơ-xương và mô liên kết				Xuất huyết cơ-xương (tràn máu trong khớp), viêm khớp, đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và đường tiểu		Tiểu máu		Suy thận*, Suy thận cấp (đặc biệt trên bệnh nhân sẵn có suy thận, suy tim mất bù, hội chứng thận hư hoặc điều trị cùng lúc với thuốc lợi tiểu)*, viêm cầu thận, tăng creatinine máu
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Chảy máu tại chỗ tiêm			Sốt, phù
Xét nghiệm		Thời gian chảy máu kéo dài, giảm số lượng bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu		

* "Không rõ" tương ứng với thông tin được báo cáo trong các tài liệu đã công bố đối với ASA.

** "Không rõ" tương ứng với thông tin được báo cáo đối với clopidogrel

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi cấp phép lưu hành thuốc rất quan trọng. Điều này cho phép theo dõi tiếp tục cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia của nước sở tại.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Clopidogrel:

Quá liều sau khi uống clopidogrel có thể làm kéo dài thời gian chảy máu và các biến chứng xuất huyết sau đó. Cần xem xét điều trị thích hợp nếu thấy chảy máu.

Chưa tìm thấy chất giải độc cho hoạt tính dược lý của clopidogrel. Nếu cần chỉnh sửa ngay tình trạng kéo dài thời gian chảy máu, có thể truyền tiểu cầu để đảo ngược tác dụng của clopidogrel.

ASA:

Các triệu chứng sau đây kết hợp với ngộ độc mức trung bình: choáng váng, nhức đầu, ù tai, lú lẫn và các triệu chứng tiêu hóa (buồn nôn, ói mửa và đau dạ dày).

Khi ngộ độc nặng, sẽ xảy ra các rối loạn nghiêm trọng của thăng bằng kiềm-toan. Tăng thông khí lúc ban đầu dẫn đến nhiễm kiềm hô hấp. Sau đó là nhiễm toan hô hấp do hệ quả của tác dụng ức chế trên trung khu hô hấp. Nhiễm toan chuyển hóa cũng xuất hiện do sự hiện diện của salicylat. Vì ngộ độc ở trẻ em, trẻ còn bú và trẻ mới biết đi thường chỉ gặp ở giai đoạn muộn, nên chúng thường đã bước vào giai đoạn nhiễm toan.

Các triệu chứng sau đây cũng có thể xuất hiện: tăng thân nhiệt và đổ mồ hôi, dẫn đến mất nước, kích động, co giật, ảo giác và hạ đường huyết. Ức chế hệ thần kinh có thể dẫn đến hôn mê, trụy tim mạch, và ngừng thở. Liều gây tử vong của acid acetylsalicylic là 25 - 30 g. Nồng độ salicylate trong huyết tương cao hơn 300 mg/l (1,67 mmol/l) gợi ý ngộ độc.

Quá liều đối với liệu kết hợp cố định ASA/clopidogrel có thể liên quan đến tăng xuất huyết và các biến chứng chảy máu tiếp theo sau do hoạt tính dược học của clopidogrel và ASA.

Phù phổi không do tim có thể xảy ra khi quá liều acid acetylsalicylic cấp tính và mãn tính (xem Tác dụng không mong muốn)

Nếu bệnh nhân đã uống một liều độc, cần phải cho nhập viện. Nếu ngộ độc ở mức trung bình, có thể gây ói; nếu thất bại thì chỉ định rửa dạ dày. Sau đó, cho dùng than hoạt (chất hấp phụ) và natri sulphat (thuốc nhuận trường). Nên chỉ định kiểm hóa nước tiểu (250 mmol natri bicarbonat trong 3 giờ) đồng thời theo dõi pH nước tiểu. Thăm phân máu là điều trị được ưa chuộng đối với ngộ độc nặng. Nên điều trị triệu chứng đối với các dấu hiệu khác của ngộ độc.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý-trị liệu: thuốc ức chế kết tập tiểu cầu loại trừ heparin, Mã ATC: B01AC30.

Cơ chế tác động

Clopidogrel là một tiền chất, một trong những chất chuyển hóa của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel phải được các men 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 kết gắn 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 kết gắn 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 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 các men 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 thỏa đáng.

Liều clopidogrel 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.

Acid acetylsalicylic ức chế kết tập 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.

Dữ liệu thực nghiệm gợi ý rằng ibuprofen có thể ức chế tác dụng của aspirin liều thấp trên sự kết tập tiểu cầu khi chúng được dùng cùng lúc với nhau. Trong một nghiên cứu, khi dùng một liều duy nhất ibuprofen 400 mg được uống trong vòng 8 giờ trước hoặc trong vòng 30 phút ngay sau khi uống 81 mg aspirin phóng thích nhanh, thì ASA giảm tác dụng trên sự hình thành thromboxan hoặc kết tập tiểu cầu. Tuy nhiên, điểm hạn chế của những số liệu này và sự thiếu chắc chắn khi ngoại suy số liệu *ex vivo* sang tình huống lâm sàng, hàm ý rằng không thể rút ra kết luận dứt khoát về việc sử dụng ibuprofen thường xuyên, và không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng nào được xem là có khả năng do thỉnh thoảng sử dụng ibuprofen.

Tính hiệu quả và độ an toàn của clopidogrel kèm với ASA đã được đánh giá trong ba nghiên cứu mù đôi trên hơn 61.900 bệnh nhân: các nghiên cứu CURE, CLARITY và COMMIT, so sánh clopidogrel kèm ASA với ASA đơn độc, cả hai điều trị đều được dùng phối hợp với các liệu pháp chuẩn khác.

Nghiên cứu CURE thu nhận 12.562 bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), và có biểu hiện trong vòng 24 giờ sau khi khởi phát cơn đau ngực gần nhất hoặc những triệu chứng phù hợp với thiếu máu cục bộ. Bệnh nhân đòi hỏi phải có những thay đổi trên ECG tương thích với thiếu máu cục bộ mới hoặc tăng men tim hoặc troponin I hay T ít nhất gấp đôi giới hạn trên của trị số bình thường. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên để dùng clopidogrel (liều nạp 300 mg, tiếp theo là 75 mg/ngày, N=6.259) kèm với ASA (75-325 mg mỗi ngày một lần) hoặc ASA đơn độc (N=6.303), (75-325 mg mỗi ngày một lần) và các liệu pháp chuẩn khác. Bệnh nhân được điều trị lên đến một năm. Trong nghiên cứu CURE, có 823 (6,6%) bệnh nhân đồng thời còn dùng thêm thuốc đối kháng thụ thể GPIIb/IIIa. Heparin được sử dụng ở hơn 90% số bệnh nhân và tỉ lệ tương đối của xuất huyết giữa hai nhóm clopidogrel kèm ASA và ASA đơn độc không bị ảnh hưởng có ý nghĩa bởi liệu pháp heparin được dùng cùng lúc.

Số bệnh nhân trải qua tiêu chí đánh giá kết cục chính (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quy) là 582 người (9,3%) ở nhóm clopidogrel kèm ASA và 719 người (11,4%) ở nhóm ASA, mức giảm nguy cơ tương đối (RRR) là 20% (KTC 95%: 10%-28%; $p=0,00009$) đối với nhóm clopidogrel kèm ASA [tỉ lệ giảm nguy cơ tương đối là 17% khi bệnh nhân được điều trị bảo tồn, 29% khi bệnh nhân phải nong động mạch vành qua da (PTCA) có hoặc không có đặt stent là 10% khi được mổ bắc cầu động mạch vành (CABG)]. Các tai biến tim mạch mới (tiêu chí đánh giá chính) dự phòng được, với các mức giảm nguy cơ tương đối là 22% (KTC: 8,6 đến 33,4), 32% (KTC: 12,8 đến 46,4), 4% (KTC: -26,9 đến 26,7), 6% (KTC: -33,5 đến 34,3) và 14% (KTC: -31,6 đến 44,2), theo thứ tự, trong các khoảng thời gian nghiên cứu 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 và 9-12 tháng. Như vậy, sau 3 tháng điều trị, lợi ích đã nhận thấy ở nhóm clopidogrel kèm ASA không tăng thêm nữa, trong khi đó nguy cơ xuất huyết vẫn tồn tại (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng).

Việc sử dụng clopidogrel trong nghiên cứu CURE kết hợp với việc giảm nhu cầu điều trị tiêu huyết khối (RRR = 43,3%; KTC: 24,3%, 57,5%) và thuốc ức chế GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; KTC: 6,5%, 28,3%).

Số bệnh nhân có đồng tiêu chí kết cục chính (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quy hoặc thiếu máu cục bộ kháng trị) là 1.035 người (16,5%) ở nhóm clopidogrel kèm ASA và 1.187 người (18,8%) ở nhóm ASA, tỉ lệ giảm nguy cơ tương đối là 14% (KTC 95%: 6% - 21%, $p=0,0005$) đối với nhóm clopidogrel kèm ASA. Lợi ích này phần lớn là do mức giảm có ý nghĩa thống kê của xuất độ nhồi máu cơ tim [287 trường hợp (4,6%) ở nhóm clopidogrel kèm ASA và 363 trường hợp (5,8%) ở nhóm ASA]. Không thấy tác dụng trên tỉ lệ tái nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định.

Kết quả thu được trên các quần thể có những đặc trưng khác nhau (ví dụ đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q, các mức nguy cơ thấp đến cao, đái tháo đường, cần tái thông mạch máu, tuổi, giới, v.v...) phù hợp với các kết quả của phân tích chính. Đặc biệt, trong một phân tích hậu kiểm trên 2.172 bệnh nhân (17% trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu CURE) được đặt stent (Stent-CURE), số liệu cho thấy, so với giả dược, nhóm dùng clopidogrel có mức RRR giảm có ý nghĩa là 26,2% trên gộp các tiêu chí chính (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quy) và một RRR cũng có ý nghĩa là 23,9% đối với tiêu chí phụ (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quy hoặc thiếu máu cục bộ khó trị). Hơn nữa, đặc tính an toàn của clopidogrel trong phân nhóm bệnh nhân này không làm dấy lên một sự lo ngại đặc biệt nào. Như vậy, kết quả từ phân nhóm này phù hợp với kết quả chung của nghiên cứu.

Trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên, độ an toàn và hiệu quả của clopidogrel đã được đánh giá trong 2 thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược là các nghiên cứu CLARITY và COMMIT.

Nghiên cứu CLARITY thu nhận 3.491 bệnh nhân đến khám trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh lên và được lên kế hoạch điều trị tan huyết khối. Bệnh nhân được dùng clopidogrel (liều nạp 300 mg, tiếp theo là 75 mg/ngày, $n=1.752$) kèm với ASA hoặc dùng ASA đơn độc ($n=1.739$) (liều nạp 150 đến 325 mg, tiếp theo là 75 đến 162 mg/ngày), một thuốc tan huyết khối, và heparin khi thích hợp. Bệnh nhân được theo dõi 30 ngày. Tiêu chí chính là sự xuất hiện của một động mạch bị tắc liên quan đến nhồi máu trên mạch đồ trước khi xuất viện, hoặc tử vong hay tái nhồi máu cơ tim trước khi chụp mạch đồ động mạch vành. Đối với bệnh nhân không chụp mạch đồ, tiêu chí chính là tử vong hoặc tái nhồi máu cơ tim tính đến ngày 8 hoặc ngày ra viện. Quần thể bệnh nhân gồm 19,7% là nữ và 29,2% là bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Tổng cộng có 99,7% số bệnh nhân đã dùng thuốc tiêu sợi huyết (với fibrin đặc hiệu: 68,7%, không fibrin đặc hiệu: 31,1%), 89,5% dùng heparin, 78,7% dùng thuốc chẹn beta, 54,7% dùng thuốc ACE và 63% dùng statin.

Mười lăm phần trăm (15%) số bệnh nhân ở nhóm clopidogrel kèm ASA và 21,7% ở nhóm ASA đơn độc gặp tiêu chí chính, với mức giảm nguy cơ tuyệt đối là 6,7% và mức giảm tỉ suất chênh là 36% thuận lợi cho clopidogrel (KTC 95%: 24 đến 47%; $p < 0,001$), chủ yếu là do giảm số động mạch bị tắc có liên quan với nhồi máu. Lợi ích này tỏ ra xuyên suốt ở tất cả các phân nhóm được qui định trước bao gồm tuổi và giới của bệnh nhân, vị trí nhồi máu, và loại thuốc tiêu sợi huyết hoặc heparin đã dùng.

Nghiên cứu COMMIT với thiết kế bắt cặp 2x2 đã thu nhận 45.852 bệnh nhân đến khám trong vòng 24 giờ sau khi khởi phát các triệu chứng nghi nhồi máu cơ tim với các bất thường ECG tương thích (ví dụ ST chênh lên, ST chênh xuống hoặc blocks nhánh trái). Bệnh nhân được dùng clopidogrel (75 mg/ngày, $n=22.961$) kèm với ASA (162 mg/ngày), hoặc dùng ASA đơn độc (162 mg/ngày) ($n=22.891$), trong 28 ngày hoặc cho đến khi ra viện. Gộp tiêu chí chính là tử vong do mọi nguyên nhân và sự xuất hiện lần đầu của tái nhồi máu, đột quy hoặc tử vong. Quần thể nghiên cứu gồm 27,8% là nữ, 58,4% là bệnh nhân ≥ 60 tuổi (26% ≥ 70 tuổi) và 54,5% số bệnh nhân đã dùng thuốc tiêu sợi huyết.

Clopidogrel kèm ASA làm giảm nguy cơ tương đối có ý nghĩa về tử vong do mọi nguyên nhân 7% ($p = 0,029$), và giảm nguy cơ tương đối của gộp các tiêu chí bao gồm tái nhồi máu, đột quy hoặc tử vong là 9% ($p = 0,002$), tương ứng với mức giảm nguy cơ tuyệt đối, theo thứ tự, là 0,5% và 0,9%. Lợi ích này tỏ ra nhất quán bất kể tuổi, giới và có dùng hay không dùng thuốc tiêu sợi huyết, và được nhận thấy sớm sau 24 giờ.

Quần thể trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã bãi bỏ việc bắt buộc phải đệ trình kết quả nghiên cứu với DuoPlavin trên tất cả các phân nhóm của quần thể trẻ em trong điều trị xơ vữa động mạch vành. (xem Liều dùng và cách dùng: thông tin về việc sử dụng cho trẻ em).

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 thuận nghịch *in vitro* với protein huyết tương người (theo thứ tự là 98% và 94%). Sự kết gắn không bão hòa *in vitro* xảy ra với một phổ nồng độ rộng.

- Sinh 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 cytochrome 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. Chất chuyển hóa hoạt tính này được tạo thành chủ yếu bởi CYP2C19 cùng với sự đóng góp của một vài men CYP khác, bao gồm CYP1A2, CYP2B6 và CYP3A4. 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.

Nồng độ C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính cũng cao gấp 2 lần sau liều tải đơn clopidogrel 300 mg so với 4 ngày sau liều duy trì 75 mg. Nồng độ C_{max} đạt được khoảng 30 đến 60 phút sau khi uống.

- 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 đơn 75 mg, clopidogrel có thời gian bán hủy 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.

- Dược di truyền

Clopidogrel liên quan đến việc hình thành cả chất chuyển hóa có hoạt tính lẫn chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Dược 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.

Allen CYP2C19*1 tương ứng với sự chuyển hóa chức năng trọn vẹn trong khi các allen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 tương ứng với một sự giảm sút chuyển hóa. Các allen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 chiếm 85% số allen giảm chức năng ở người da trắng và 99% ở người châu Á. Các allen khác kết hợp với thiếu hoặc giảm chuyển hóa gồm có CYP2C19*4, *5, *6, *7, và *8, nhưng những allen này ít phổ biến trong dân số chung. Tần suất đã công bố đối với kiểu gen CYP2C19 chuyển hóa kém khoảng 2% trong người da trắng, 4% ở người da đen và 14% người Trung Quốc. Các xét nghiệm sẵn có để xác định kiểu gen CYP2C19 của bệnh nhân.

Một nghiên cứu bắt chéo ở 40 đối tượng khỏe mạnh, chia làm mỗi 10 đối tượng trong 4 nhóm chuyển hóa CYP2C19 (cực nhanh, rộng, trung bình và kém), đánh giá dược động học và đáp ứng kháng tiểu cầu khi sử dụng 300 mg tiếp theo là 75 mg/ngày và 600 mg tiếp theo là 150 mg/ngày, mỗi trị liệu trong tổng thời gian là 5 ngày (trạng thái ổn định). Không có sự khác biệt đáng kể trong phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính và sự ức chế trung bình sự kết tập tiểu cầu (IPA) quan sát được giữa các nhóm chuyển hóa cực nhanh, rộng và trung bình. Trong nhóm chuyển hóa kém, sự phơi nhiễm chất chuyển hóa có hoạt tính giảm 63-71% so với nhóm chuyển hóa rộng. Sau chế độ liều 300 mg/75 mg, đáp ứng kháng tiểu cầu giảm nhóm chuyển hóa kém với IPA trung bình (5 μ M ADP) của 24% (24 giờ) và 37% (ngày 5) so với IPA của 39% (24 giờ) và 58% (ngày 5) trong nhóm chuyển hóa rộng và 37% (24 giờ) và 60% (ngày 5) trong nhóm chuyển hóa trung bình. Khi nhóm chuyển hóa kém nhận chế độ liều 600 mg/150 mg, sự phơi nhiễm chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn so với chế độ liều 300 mg/75 mg. Ngoài ra, IPA là 32% (24 giờ) và 61% (ngày 5), là cao hơn trong nhóm chuyển hóa kém nhận chế độ liều 300 mg/75 mg, và tương tự với các nhóm chuyển hóa CYP2C19 khác nhận chế độ liều 300 mg/75 mg. Một chế độ liều thích hợp cho nhóm bệnh nhân này vẫn chưa được thiết lập trong kết cục của các thử nghiệm lâm sàng.

Nhất quán với các kết quả trên, trong một phân tích cộng gộp bao gồm 6 nghiên cứu trên 335 đối tượng được điều trị với clopidogrel ở trạng thái ổn định, sự phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính được

nhận thấy giảm 28% trong nhóm chuyển hóa trung bình, và 72% trong nhóm chuyển hóa kém trong khi sự ức chế kết tập tiểu cầu ($5 \mu\text{M}$ ADP) thì giảm với sự khác biệt trong IPA là 5,9% và 21,4% tương ứng, khi so sánh với nhóm chuyển hóa rộng.

Sự ảnh hưởng của kiểu gen CYP2C19 trên các kết cục lâm sàng ở những bệnh nhân được điều trị với clopidogrel vẫn chưa được đánh giá trong các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên tiền cứu. Có một số phân tích hồi cứu, tuy nhiên, để đánh giá tác động này ở những bệnh nhân được điều trị với clopidogrel mà ảnh hưởng bởi kết quả các kiểu gen: CURE ($n=2721$), CHARISMA ($n=2428$), CLARITY-TIMI 28 ($n=227$), TRITON-TIMI 38 ($n=1477$), và ACTIVE-A ($n=601$), cũng như một số nghiên cứu đoàn hệ đã được công bố.

Trong nghiên cứu TRITON-TIMI 38 và 3 nghiên cứu đoàn hệ (Collet, Sibbing, Giusti), nhóm kết hợp các bệnh nhân hoặc nhóm chuyển hóa kém hoặc nhóm chuyển hóa trung bình có tỷ lệ biến cố tim mạch (tử vong, nhồi máu cơ tim, và đột quỵ) hoặc huyết khối trong stent cao hơn so với nhóm chuyển hóa rộng.

Trong nghiên cứu CHARISMA và 1 nghiên cứu đoàn hệ (Simon), tăng tỉ lệ biến cố chỉ được nhận thấy trên nhóm chuyển hóa kém so với nhóm chuyển hóa rộng.

Trong nghiên cứu CURE, CLARITY, ACTIVE-A và 1 nghiên cứu đoàn hệ (Trenk), không có tỷ lệ biến cố tăng quan sát được dựa trên tình trạng nhóm chuyển hóa.

Không có phân tích nào nêu trên có cỡ mẫu thích hợp để xác định sự khác biệt trong kết cục ở nhóm chuyển hóa kém.

Các quần thể 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.

- Chủng tộc

Tỉ lệ lưu hành của các allele 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 dữ 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 biến cố kết cục lâm sàng.

Acid acetylsalicylic (ASA):

- Hấp thu

Sau khi hấp thu, ASA trong DuoPlavin được thủy giải thành acid salicylic và đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống, nồng độ ASA trong huyết tương cơ bản không còn phát hiện được sau khi uống thuốc 1,5 - 3 giờ.

- Phân bố

ASA 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 tỉ lệ kết gắn cao với protein huyết tương, nhưng sự kết gắn 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, sữa mẹ, và các mô bào thai.

- Sinh chuyển hóa và Thải trừ

ASA trong DuoPlavin được thủy giải nhanh chóng trong huyết tương thành acid salicylic, với thời gian bán hủy từ 0,3 đến 0,4 giờ đối với các liều ASA từ 75 đến 100 mg. Acid salicylic chủ yếu được phản ứng kết hợp ở gan để tạo thành acid salicyluric, một phenol glucuronide, một acid salicylic glucuronide, và một số chất chuyển hóa thứ yếu. Acid salicylic trong DuoPlavin có thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 2 giờ. Sự chuyển hóa salicylat có thể bão hòa và độ thanh thải giảm ở các nồng độ cao hơn trong giờ. Sự chuyển hóa salicylat có thể bão hòa và độ thanh thải giảm ở các nồng độ cao hơn trong giờ. Sau khi 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 - 20g), thời gian bán hủy trong huyết tương có thể tăng trên 20 giờ. Ở liều ASA cao, sự thải trừ acid salicylic tuân theo động học bậc 0 (tức là tốc độ thải trừ hằng định so với nồng độ trong huyết tương), với thời gian bán hủy 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 cả hai hợp chất, ít có khả năng xảy ra các tương tác dược lực học có ý nghĩa lâm sàng.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim .

BẢO QUẢN

Bảo quản thuốc nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C. Để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.
Không được dùng DuoPlavin đã quá hạn dùng được ghi trên hộp và vỉ thuốc.
Không được dùng DuoPlavin nếu để ý thấy bất kỳ dấu hiệu biến chất nào.
Không được tiêu hủy thuốc qua hệ thống nước thải hoặc chất thải gia dụng. Nên hỏi dược sĩ về cách tiêu hủy thuốc không còn cần đến. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

HẠN DÙNG: 18 tháng kể từ ngày sản xuất.

NHÀ SẢN XUẤT

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave,
33565 Carbon Blanc cedex, Pháp



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

