

R_x Thuốc kê đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

FAROPLAV-A 75/75

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

1. Tên thuốc: FAROPLAV-A 75/75

2. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Aspirin 75 mg, clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisulfat) 75 mg

Tá dược: microcrystallin cellulose (102), partially pregelatinized maize starch (starch-1500), purified talc, magnesi stearat, colloidal silicon dioxide, opadry II 31K50508 (blue), nước tinh khiết*.

* Dung môi bay hơi trong quá trình sản xuất

3. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim hình chữ nhật màu xanh, một mặt có khắc chữ ACME, một mặt có khía.

4. Chỉ định

FAROPLAV-A 75/75 được chỉ định để phòng ngừa thứ phát các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân trưởng thành đã sử dụng cả clopidogrel và acetylsalicylic acid (ASA). FAROPLAV-A 75/75 là một sản phẩm thuốc kết hợp liều cố định để tiếp tục điều trị trong:

- Hội chứng mạch vành cấp với đoạn ST không chênh (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), bao gồm cả bệnh nhân được đặt stent sau can thiệp mạch vành dưới da.
- Nhồi máu cơ tim cấp với đoạn ST chênh lên trên bệnh nhân đã được điều trị thích hợp với liệu pháp điều trị huyết khối.

5. Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

Người lớn và người cao tuổi: 1 viên/ngày.

FAROPLAV-A 75/75 được sử dụng sau khi bắt đầu điều trị với clopidogrel và ASA riêng biệt và thay thế các sản phẩm clopidogrel và ASA riêng lẻ.



- Hội chứng mạch vành cấp với đoạn ST không chênh (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q): Khoảng thời gian điều trị tối ưu chưa được thiết lập. Các dữ liệu lâm sàng ủng hộ sử dụng thuốc lên tới 12 tháng và hiệu quả tối đa quan sát được trong 3 tháng. Nếu ngừng sử dụng thuốc, bệnh nhân có thể được lợi khi tiếp tục sử dụng một sản phẩm thuốc chống tiểu cầu.
- Nhồi máu cơ tim cấp tính với đoạn ST chênh lên: Liệu pháp này nên được sử dụng ngay khi có thể sau khi khởi phát triệu chứng và tiếp tục ít nhất trong 4 tuần. Lợi ích khi phối hợp hai thuốc sau 4 tuần chưa được nghiên cứu. Nếu ngừng sử dụng thuốc, bệnh nhân có thể được lợi khi tiếp tục sử dụng một sản phẩm thuốc chống tiểu cầu.

Trong trường hợp quên uống thuốc:

- Nếu quên uống thuốc trong vòng ít hơn 12 giờ so với giờ thông thường: nên uống thuốc ngay lập tức và liều tiếp theo vẫn uống theo giờ thông thường.
- Nếu quên uống thuốc sau 12 giờ so với giờ thông thường: bệnh nhân nên uống liều tiếp theo theo giờ thông thường và không nên uống gấp đôi liều.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Khuyến cáo không nên dùng cho nhóm đối tượng này.

Suy thận

Không sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng. Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế trên bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân này.

Suy gan

Không sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế trên bệnh nhân suy gan mức độ trung bình có chầy máu nội tạng. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân này.

Cách dùng

Dùng đường uống, có thể dùng cùng thức ăn hoặc không

6. Chống chỉ định

- Mẫn cảm với clopidogrel, aspirin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc
- Suy gan mức độ nặng
- Chảy máu bệnh lý cấp tính như loét dạ dày hoặc xuất huyết nội sọ

Do có chứa ASA, thuốc cũng chống chỉ định với

- Bệnh nhân dị ứng với NSAIDs, hội chứng hen suyễn, viêm mũi, polyps mũi, bệnh nhân tăng tế bào mast vì aspirin có thể làm nặng hơn tình trạng mẫn cảm (bao gồm suy tuần hoàn với đỏ bừng, hạ huyết áp, tim đập nhanh, nôn)
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút)



- Phụ nữ mang thai 3 tháng cuối thai kỳ

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Rối loạn máu và huyết học

Do nguy cơ chảy máu và xuất huyết, đánh giá số lượng hồng cầu và/hoặc các xét nghiệm thích hợp khác nên được tiến hành ngay khi có các triệu chứng lâm sàng cho thấy tăng nguy cơ chảy máu trong suốt quá trình điều trị. Cũng như các thuốc kháng tiểu cầu khác, nên dùng thuốc thận trọng trên bệnh nhân tăng nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hoặc các điều kiện bệnh lý khác và trên bệnh nhân đang được điều trị với thuốc chống viêm non-steroid (NSAIDs) kể cả ức chế chọn lọc Cox-2, heparin, thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa, thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRIs), các thuốc tiêu sợi huyết hoặc các thuốc có liên quan đến nguy cơ chảy máu như pentoxifyllin. Bệnh nhân cần được theo dõi thận trọng bất kỳ dấu hiệu chảy máu nào kể cả dấu hiệu chảy máu bị che dấu, đặc biệt trong tuần đầu điều trị và/hoặc sau các thủ thuật xâm lấn tìm mạch hoặc phẫu thuật. Sự phối hợp thuốc với thuốc chống đông đường uống không được khuyến cáo vì làm tăng cường độ chảy máu.

Bệnh nhân cần thông báo với bác sĩ nếu đang sử dụng thuốc khi được chỉ định bất kỳ phẫu thuật nào và trước khi sử dụng bất kỳ thuốc nào. Nếu bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật, cần xem xét lại sự cần thiết của liệu pháp kháng tiểu cầu kép và cân nhắc sử dụng một thuốc kháng tiểu cầu đơn lẻ. Nếu bệnh nhân cần ngừng tạm thời liệu pháp kháng tiểu cầu, nên ngừng điều trị thuốc 7 ngày trước khi phẫu thuật.

Thuốc kéo dài thời gian chảy máu và nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân bị các tổn thương có thể gây chảy máu (đặc biệt dạ dày-ruột và mắt).

Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc sử dụng thuốc có thể làm thời gian chảy máu kéo dài hơn và khuyến cáo bệnh nhân cần báo cáo ngay với bác sĩ khi xảy ra chảy máu bất thường.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) được ghi nhận hiếm gặp sau khi sử dụng clopidogrel, đặc trưng bởi giảm số lượng tiểu cầu và thiếu máu tan máu vi mạch liên quan tới tổn thương thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP là một nguyên nhân gây tử vong tiềm tàng, yêu cầu điều trị nhanh chóng bao gồm phương pháp tách hồng cầu.

Xuất huyết mắc phải

Xuất huyết mắc phải được ghi nhận sau khi dùng clopidogrel. Trong các trường hợp xác định thời gian đông máu từng phần hoạt hóa (aPTT) kéo dài kèm hoặc không kèm chảy máu, xuất huyết mắc phải nên được cân nhắc. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định xuất huyết mắc phải nên được giám sát và điều trị bởi các bác sĩ chuyên khoa, và nên ngừng sử dụng clopidogrel.

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ gần đây



Ở những bệnh nhân bị cơn thiếu máu não thoáng qua gần đây hoặc đột quỵ có nguy cơ cao bị thiếu máu cục bộ tái phát, sự kết hợp giữa ASA và clopidogrel đã được chứng minh là làm tăng chảy máu.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Được lý di truyền: trên bệnh nhân có chuyển hóa CYP2C19 chậm, clopidogrel ở liều khuyến cáo ít tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính hơn và có tác dụng nhỏ hơn đến chức năng của tiểu cầu. Có sẵn các xét nghiệm để xác định kiểu gen CYP2C19 trên người.

Vì clopidogrel được chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa có hoạt tính qua CYP2C19, sử dụng các thuốc có tác dụng ức chế hoạt động của enzym này dẫn tới làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính. Mỗi liên quan trên lâm sàng với tương tác này là chưa chắc chắn. Không nên phối hợp clopidogrel với các thuốc ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình.

Cơ chất CYP2C8

Cần thận trọng trên bệnh nhân được điều trị đồng thời clopidogrel với các thuốc là cơ chất của CYP2C8.

Phản ứng chéo với các thienopyridin

Bệnh nhân cần được đánh giá tiền sử tăng mẫn cảm với các thienopyridin (như clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) vì đã ghi nhận phản ứng dị ứng chéo giữa các thienopyridin. Các thienopyridin có thể gây phản ứng dị ứng trung bình đến nặng như phát ban, phù mạch hoặc phản ứng chéo huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu. Với bệnh nhân đã từng có phản ứng dị ứng và/hoặc phản ứng huyết học với một thienopyridin có thể tăng nguy cơ các phản ứng bất lợi tương tự với một thienopyridin khác. Khuyến cáo theo dõi các dấu hiệu tăng mẫn cảm trên bệnh nhân có dị ứng đã biết với các thienopyridin.

Thận trọng liên quan đến ASA

- Bệnh nhân có tiền sử hen hoặc dị ứng vì những người này có nguy cơ phản ứng quá mẫn cao
- Bệnh nhân bị gout do dùng liều thấp ASA làm tăng nồng độ urat
- Ở trẻ em dưới 18 tuổi, có thể có mối liên quan giữa ASA và hội chứng Reye. Hội chứng Reye rất hiếm gặp nhưng có thể gây tử vong.
- Cần có sự giám sát y tế chặt chẽ ở những bệnh nhân bị thiếu glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) do nguy cơ tan máu.
- Alcohol có thể làm tăng nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa khi dùng ASA. Bệnh nhân nên được khuyến cáo về các nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa và chảy máu trong khi dùng clopidogrel kết hợp với ASA và alcohol, đặc biệt là nếu bệnh nhân là người nghiện rượu mạn tính hoặc nghiện rượu nặng.

Đường tiêu hóa (GI)



Cần sử dụng thuốc thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày hoặc xuất huyết dạ dày hoặc triệu chứng nhô trên đường tiêu hóa trên vì loét dạ dày có thể dẫn đến chảy máu dạ dày. Các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa bao gồm đau dạ dày, ợ nóng, buồn nôn, nôn và chảy máu đường tiêu hóa có thể xảy ra. Các triệu chứng nhô trên đường tiêu hóa, chẳng hạn như khó tiêu, là thường gặp và có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong khi điều trị. Các bác sĩ nên cảnh báo bệnh nhân các dấu hiệu loét và chảy máu đường tiêu hóa, ngay cả khi không có các triệu chứng trên đường tiêu hóa trước đó. Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa và những bước cần thực hiện nếu xảy ra các tác dụng không mong muốn.

Ở những bệnh nhân đồng thời sử dụng nicorandil và NSAID bao gồm ASA và LAS, có nguy cơ cao bị biến chứng nặng như loét, thủng và xuất huyết đường tiêu hóa.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai. Không nên sử dụng thuốc trong hai tam cá nguyệt đầu tiên của thai kỳ trừ khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân yêu cầu điều trị với clopidogrel/ASA

Do có thành phần ASA, chống chỉ định sử dụng thuốc ở tam cá nguyệt thứ ba.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Chưa rõ về việc clopidogrel có đi vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy clopidogrel được bài tiết vào sữa. ASA được bài tiết vào sữa mẹ một lượng nhỏ. Vì thế, không nên cho con bú khi đang điều trị với thuốc.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Thuốc có thể gây ra các tác dụng trên thần kinh trung ương như nhức đầu, chóng mặt...nên cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Các thuốc liên quan với nguy cơ chảy máu: tăng nguy cơ chảy máu do tác động hiệp đồng. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc liên quan với nguy cơ chảy máu.

Thuốc chống đông đường uống: không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các thuốc chống đông đường uống vì có thể làm tăng cường độ chảy máu. Mặc dù clopidogrel 75 mg/ngày không làm thay đổi dược động học của S-wafarin hoặc chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) trên bệnh nhân dùng wafarin kéo dài, nhưng dùng đồng thời clopidogrel với wafarin làm tăng nguy cơ chảy máu do các thuốc đều có tác động độc lập lên sự cầm máu.

Thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa: clopidogrel nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa.



Heparin: trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên đối tượng khỏe mạnh, clopidogrel không yêu cầu thay đổi liều dùng của heparin hoặc không làm thay đổi tác dụng của heparin lên sự đông máu. Dùng đồng thời với heparin không làm ảnh hưởng đến sự ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và heparin có thể làm tăng nguy cơ chảy máu, vì vậy cần thận trọng khi sử dụng đồng thời.

Thuốc làm tan huyết khối: sự an toàn khi dùng clopidogrel với các thuốc tiêu fibrin hoặc thuốc làm tan huyết non-fibrin và heparin đã được đánh giá trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính. Tỷ lệ chảy máu trên lâm sàng tương tự như khi kết hợp các thuốc tan huyết và heparin với ASA. Sự an toàn của việc sử dụng đồng thời với các thuốc tan huyết khối khác chưa xác định và cần thận trọng

NSAIDs: trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên người tình nguyện khỏe mạnh, phối hợp clopidogrel và naproxen làm tăng mất máu tiêu hóa. Cần thận trọng khi phối hợp với NSAIDs kể cả thuốc ức chế Cox-2.

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

SSRIs: vì SSRIs ảnh hưởng đến sự hoạt hóa tiểu cầu và làm tăng nguy cơ chảy máu, vì thế cần thận trọng khi dùng đồng thời SSRIs với clopidogrel.

Liệu pháp phối hợp khác với clopidogrel: clopidogrel được chuyển hóa một phần qua CYP2C19 thành chất chuyển hóa có hoạt tính, vì thế khi sử dụng các thuốc có hoạt tính ức chế enzym này có thể dẫn tới làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính. Mối liên quan trên lâm sàng với tương tác này là chưa chắc chắn. Không nên phối hợp clopidogrel với các thuốc ức chế CYP2C19 mạnh hoặc trung bình.

Các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP2C19 như omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin và efavirenz.

Thuốc ức chế bơm proton (PPI):

Sử dụng omeprazol 80 mg/lần/ngày cùng thời điểm với clopidogrel hoặc 12 tiếng trước hoặc sau khi dùng clopidogrel làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 45% (liều nạp) và 40% (liều duy trì). Tác động này liên quan đến sự giảm 39% (liều nạp) và 21% (liều duy trì) khả năng ức chế kết tập tiểu cầu. Esomeprazol cũng có tương tác tương tự.

Các dữ liệu không đồng nhất trên lâm sàng của chỉ số PK/PD (dược động học/dược lực học) đối với các biến cố tim mạch chính được ghi nhận từ cả các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Không nên dùng đồng thời clopidogrel với omeprazol hoặc esomeprazol.

Nồng độ chất chuyển hóa giảm ít hơn được ghi nhận khi dùng pantoprazol hoặc lansoprazol. Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính giảm 20% (liều nạp) và 14% (liều duy trì).



khi dùng kết hợp với pantoprazol 80 mg/lần/ngày. Tác động này liên quan đến sự giảm khả năng ức chế kết tập tiểu cầu 15% và 11% tương ứng. Các kết quả này cho thấy clopidogrel có thể dùng cùng với pantoprazol.

Không có bằng chứng đánh giá ảnh hưởng lên hoạt tính kháng tiểu cầu của clopidogrel khi dùng với các thuốc làm giảm acid dạ dày như ức chế H2 hoặc các antacid.

Liệu pháp kháng retrovirus tăng cường (ART): Bệnh nhân HIV được điều trị bằng liệu pháp kháng retrovirus tăng cường (ART) có nguy cơ cao bị biến cố mạch máu. Việc sử dụng đồng thời clopidogrel với liệu pháp kháng retrovirus tăng cường không được khuyến khích.

Các thuốc khác: một số nghiên cứu lâm sàng được tiến hành để đánh giá tiềm năng tương tác được động học và dược lực học khi kết hợp clopidogrel và các thuốc khác. Không có tương tác dược lực học có ý nghĩa trên lâm sàng khi dùng đồng thời clopidogrel và atenolo, nifedipin hoặc cả atenolol và nifedipin. Ngoài ra, đặc tính dược lực của clopidogrel cũng không bị ảnh hưởng khi phối hợp với phenobarbital hoặc oestrogen.

Dược động học của digoxin hoặc theophyllin không bị thay đổi khi kết hợp với clopidogrel. Các antacid không làm thay đổi sự hấp thu của clopidogrel.

Dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE cho thấy rằng phenytoin và tolbutamid (chuyển hóa qua CYP2C19) có thể phối hợp an toàn với clopidogrel.

Các thuốc là cơ chất của CYP2C8: clopidogrel làm tăng hấp thu của repaglinid trên người tình nguyện khỏe mạnh. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sự hấp thu repaglinid tăng lên do CYP2C8 bị ức chế bởi chất chuyển hóa glucuronid của clopidogrel. Do nguy cơ tăng nồng độ huyết tương, cần thận trọng khi dùng đồng thời clopidogrel và các thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP2C8.

Liệu pháp phối hợp khác với ASA: các tương tác với các thuốc sau đây đã được báo cáo với ASA: Thuốc tăng đào thải acid uric niệu (benzbromaron, probenecid, sulfapyrazon): Cần thận trọng vì ASA có thể ức chế tác dụng của các thuốc trên thông qua việc cạnh tranh loại bỏ acid uric.

Methotrexat: do có thành phần ASA, nên thận trọng khi sử dụng liều cao hơn 20 mg/tuần methotrexat với FAROPLAV-A 75/75 vì có thể ức chế thanh thải methotrexat ở thận, dẫn đến độc tính trên tủy xương.

Tenofovir: Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy thận.

Acid valproic: Việc sử dụng đồng thời salicylat và acid valproic có thể dẫn đến giảm liên kết protein của acid valproic và ức chế chuyển hóa acid valproic dẫn đến tăng nồng độ acid valproic tự do và trong huyết thanh.

Vắc-xin thủy đậu



Khuyến cáo rằng bệnh nhân không được sử dụng salicylat trong khoảng thời gian sáu tuần sau khi tiêm vắc-xin thủy đậu. Các trường hợp mắc hội chứng Reye, đã xảy ra sau khi sử dụng salicylat trong khi nhiễm thủy đậu.

Acetazolamid: Thận trọng khi dùng đồng thời salicylat với acetazolamid vì có nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa.

Nicorandil: Ở những bệnh nhân đồng thời sử dụng nicorandil và NSAID bao gồm ASA và LAS, có nguy cơ cao bị biến chứng nặng như loét, thủng và xuất huyết đường tiêu hóa.

Các tương tác khác với ASA: Tương tác với các sản phẩm thuốc sau đây với liều ASA cao hơn (kháng viêm) cũng đã được báo cáo: thuốc ức chế men chuyển angiotensin, phenytoin, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu và thuốc hạ đường huyết uống.

Alcohol: Alcohol có thể làm tăng nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa khi dùng ASA. Bệnh nhân nên được khuyến cáo về các nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa và chảy máu trong khi dùng clopidogrel kết hợp với ASA và alcohol, đặc biệt là nếu bệnh nhân là người nghiện rượu mạn tính hoặc nghiện rượu nặng.

Các tương tác khác với clopidogrel và ASA

Hơn 30.000 bệnh nhân tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng với clopidogrel cùng ASA với liều duy trì thấp hơn hoặc bằng 325 mg với nhiều sản phẩm thuốc đồng thời khác bao gồm thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng canxi, thuốc giảm cholesterol, thuốc giãn mạch vành, thuốc điều trị đái tháo đường (bao gồm insulin), thuốc chống động kinh và thuốc đối kháng GPIIb / IIIa mà không có bằng chứng về tương tác bất lợi có ý nghĩa trên lâm sàng.

Ngoài các thông tin tương tác với các thuốc cụ thể được mô tả ở trên, các nghiên cứu tương tác với FAROPLAV-A 75/75 và một số thuốc thường được sử dụng ở bệnh nhân mắc bệnh xơ vữa động mạch đã không được thực hiện.

Cũng như các thuốc ức chế P2Y12 đường uống khác, việc sử dụng các chất chủ vận opioid có khả năng làm chậm và giảm hấp thu clopidogrel có lẽ là do làm rỗng dạ dày chậm. Sự liên quan trên lâm sàng chưa được biết. Cần cân nhắc việc sử dụng một thuốc chống kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp khi cần dùng đồng thời morphin hoặc các chất chủ vận opioid khác.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn được phát hiện trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc qua các báo cáo được trình bày trong bảng dưới đây. Tần suất xuất hiện được quy định như sau: *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 gặp* ($< 1/10.000$), *chưa rõ* (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Rối loạn máu và bạch huyết

Ít gặp: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan



Hiếm gặp: Giảm bạch cầu trung tính, kể cả giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), thiếu máu bất sản, suy tủy, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nghiêm trọng, chảy máu mắt phải, thiếu máu

Rối loạn tim

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Hội chứng Kounis (co thắt mạch vành do dị ứng/ nhồi máu cơ tim do dị ứng) trong trường hợp phản ứng quá mẫn do ASA hoặc clopidogrel

Rối loạn hệ miễn dịch

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Sốc phản vệ, bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn chéo giữa các thienopyridin (như ticlopidin, prasugrel, hội chứng kháng insulin tự miễn, có thể dẫn đến hạ đường huyết nặng, đặc biệt ở bệnh nhân mang kháng nguyên HLA DRA4 (thường gặp ở dân số Nhật Bản), làm nặng thêm các triệu chứng dị ứng của dị ứng thực phẩm

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Hạ đường huyết, gout

Rối loạn tâm thần

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Ảo giác, nhầm lẫn

Rối loạn hệ thần kinh

Ít gặp: Chảy máu nội sọ (đã ghi nhận một số trường hợp tử vong), đau đầu, rối loạn cảm giác, chóng mặt.

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Rối loạn vị giác, mất vị giác

Rối loạn mắt

Ít gặp: Chảy máu mắt (màng kết, con ngươi, võng mạc)

Rối loạn tai

Hiếm gặp: Chóng mặt (vertigo)

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Nghe kém hoặc ù tai

Rối loạn mạch

Thường gặp: Tụ máu

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Xuất huyết nghiêm trọng, xuất huyết do vết thương phẫu thuật, viêm mạch, hạ huyết áp

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Thường gặp: Chảy máu cam

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Chảy máu đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, phù phổi không do tim khi sử dụng lâu dài và trường hợp phản ứng quá mẫn do ASA, viêm phổi tăng eosin

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: Xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu



Ít gặp: Loét dạ dày-tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, đầy hơi, táo bón

Hiếm gặp: Xuất huyết sau màng bụng

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Tử vong do xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết sau màng bụng, viêm tụy, viêm đại tràng (bao gồm viêm loét đại tràng, viêm đại tràng vi thể), viêm miệng.

Rối loạn gan mật

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Suy gan cấp, viêm gan, chức năng gan bất thường, tăng enzym gan

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Thâm tím

Ít gặp: Phát ban, ngứa, xuất huyết da

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Viêm da bong rộp (hoại tử thượng bì do nhiễm độc, hội chứng Steven-Johnson, hồng ban đa dạng, mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP)), phù mạch, hội chứng quá mẫn do thuốc, hội chứng phát ban do thuốc kèm tăng eosin và triệu chứng toàn thân (DRESS), ban đỏ hoặc tróc vảy, mày đay, chàm hóa, bệnh liken phẳng

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Hiếm gặp: Chứng vú to ở nam giới

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Tụ máu khớp, viêm khớp, đau cơ, đau khớp

Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp: Tiểu ra máu

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Suy thận, suy thận cấp (đặc biệt ở bệnh nhân đang suy thận, mất bù tim, hội chứng thận hư hoặc điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu), viêm cầu thận, creatinin máu tăng

Rối loạn tổng thể và tại vị trí dùng thuốc

Thường gặp: Chảy máu tại chỗ tiêm

Rất hiếm gặp, chưa rõ: Sốt, phù

Xét nghiệm

Ít gặp: Chảy máu kéo dài, giảm số lượng bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu

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

12. Quá liều và cách xử trí:

Clopidogrel

Quá liều clopidogrel có thể làm chảy máu kéo dài và dẫn tới các biến chứng mất máu. Không có thuốc giải độc đặc hiệu, trong trường hợp cần thiết, có thể xem xét truyền tiểu cầu.

ASA

Các triệu chứng sau đây có liên quan đến nhiễm độc vừa phải: chóng mặt, nhức đầu, ù tai, nhâm lẫn và các triệu chứng tiêu hóa (buồn nôn, nôn và đau dạ dày).



Khi nhiễm độc nặng, rối loạn nghiêm trọng trạng thái cân bằng acid-base xảy ra. Tăng thông khí ban đầu dẫn đến nhiễm kiềm hô hấp. Sau đó, nhiễm toan hô hấp xảy ra do hậu quả của việc ức chế trung tâm hô hấp. Nhiễm toan chuyển hóa cũng phát sinh do sự hiện diện của salicylat. Với trẻ em, trẻ sơ sinh và trẻ mới biết đi thường chỉ được nhìn thấy ở giai đoạn nhiễm độc muộn, thường sẽ đạt đến giai đoạn nhiễm toan.

Các triệu chứng sau đây cũng có thể phát sinh: tăng thân nhiệt và giữ nước, dẫn đến mất nước, bồn chồn, co giật, ảo giác và hạ đường huyết. Suy nhược hệ thống thần kinh có thể dẫn đến hôn mê, trụy tim mạch và ngừng hô hấp. Liều gây tử vong của acid acetylsalicylic là 25-30 g. Nồng độ salicylat trong huyết tương trên 300 mg/l (1,67 mmol/l) gợi ý đến nhiễm độc.

Quá liều với sự kết hợp liều cố định ASA/clopidogrel có thể liên quan đến tăng chảy máu và các biến chứng chảy máu sau đó do tác dụng dược lý của clopidogrel và ASA.

Phù phổi không do tim mạch có thể xảy ra khi dùng quá liều acid acetylsalicylic cấp tính và mãn tính.

Nếu đã uống quá liều thì nhập viện là cần thiết. Với nhiễm độc vừa phải, có thể tiến hành gây nôn; nếu thất bại, tiến hành rửa dạ dày. Than hoạt tính và natri sunfat được dùng sau đó. Kiểm hóa nước tiểu (250 mmol natri bicarbonat trong 3 giờ) trong khi cần theo dõi pH nước tiểu. Chạy thận nhân tạo là phương pháp điều trị ưa thích cho nhiễm độc nặng. Điều trị các triệu chứng nhiễm độc khác.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: thuốc chống kết tập tiểu cầu không phải heparin

Mã ATC: B01AC30

Clopidogrel là một tiền thuốc, một trong các chất chuyển hóa của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel được chuyển hóa qua CYP450 để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hóa có hoạt tính của Clopidogrel ức chế chọn lọc việc gắn adenosin diphosphat (ADP) lên thụ thể P2Y₁₂ của nó trên tiểu cầu và dẫn tới hoạt hóa trung gian ADP của phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa, do đó ức chế kết tập tiểu cầu. Do liên kết không hồi phục, các tiểu cầu gắn clopidogrel sẽ bị tác động lên giai đoạn sau của đời sống tiểu cầu (khoảng 7-10 ngày) và chức năng tiểu cầu hồi phục bình thường với tỷ lệ không đổi. Sự kết tập tiểu cầu gây ra bởi các chất chủ vận khác ngoài ADP cũng bị ức chế bằng cách ngăn chặn sự khuếch đại hoạt hóa tiểu cầu bằng cách giải phóng ADP.

Vì chất chuyển hóa có hoạt tính được tạo thành bởi enzym CYP450, một số trong đó có cấu trúc đa hình hoặc bị ức chế bởi các thuốc khác, không phải tất cả bệnh nhân đều có sự ức chế tiểu cầu đầy đủ.

Liều lặp lại 75 mg clopidogrel hàng ngày làm ức chế đáng kể ngưng tập tiểu cầu do ADP từ ngày đầu tiên; khả năng ức chế tăng từ từ và ổn định vào ngày 3 và ngày 7. Ở trạng thái ổn định, mức độ ức chế trung bình quan sát được với mức liều 75 mg/ngày là 40 – 60%. Kết tập tiểu cầu và thời



gian chảy máu từ từ trở về giá trị bình thường, thường thường trong vòng 5 ngày sau khi ngừng điều trị.

Aspirin có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu bằng cách ức chế không thuận nghịch prostaglandin cyclo-oxygenase và do đó ức chế tổng hợp thromboxan A₂, là chất gây kết tập tiểu cầu và co mạch. Tác dụng này kéo dài suốt đời sống của tiểu cầu.

14. Đặc tính dược động học:

Clopidogrel

Hấp thu

Sau khi uống một liều và liều lặp lại 75 mg/ngày, clopidogrel được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ clopidogrel trong huyết tương trung bình ở dạng không đổi (khoảng 2,2-2,5 ng/ml sau khi uống một liều 75 mg) đạt đỉnh 45 phút sau khi uống. Hấp thu tối thiểu 50%, dựa trên sự bài tiết các chất chuyển hóa của clopidogrel trong nước tiểu.

Phân bố

Clopidogrel và chất chuyển hóa chính (không có hoạt tính) liên kết có hồi phục với protein người (98% và 94% tương ứng) trong nghiên cứu *in vitro*. Liên kết không bão hòa trong một khoảng nồng độ rộng.

Chuyển hóa

Clopidogrel phần lớn chuyển hóa qua gan. Trong nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy clopidogrel chuyển hóa theo hai con đường chính: con đường thứ nhất được trung hòa bởi các esterase và dẫn tới sự thủy phân thành dẫn xuất acid carboxylic không có hoạt tính, con đường còn lại được trung hòa bởi các cytochrom P450. Clopidogrel đầu tiên được chuyển hóa thành chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Sau đó, 2-oxo-clopidogrel chuyển hóa thành chất có hoạt tính, một dẫn xuất thiol của clopidogrel. Trong nghiên cứu *in vitro*, con đường chuyển hóa này qua trung gian CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 và CYP2B6. Chất chuyển hóa thiol hoạt tính được phân lập trong *in vitro*, liên kết nhanh và không hồi phục với các thụ thể trên tiểu cầu, do đó ức chế kết tập tiểu cầu.

Nồng độ đỉnh C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính cao gấp 2 lần sau khi dùng một liều clopidogrel 300 mg và 4 ngày sau khi dùng liều duy trì 75 mg. C_{max} đạt được từ 30 -60 phút sau khi uống.

Thải trừ

Sau khi uống một liều clopidogrel có đánh dấu ¹⁴C trên người, gần 50% thuốc được thải trừ trong nước tiểu và gần 46% thải trừ trong phân mỗi khoảng 120 giờ sau khi uống. Sau khi uống một liều 75 mg, clopidogrel có thời gian bán thải gần 6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa hình (không có hoạt tính) khoảng 8 giờ sau khi dùng một liều và liều lặp lại.

Đối tượng đặc biệt



Được động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel chưa được nghiên cứu trên đối tượng đặc biệt

Suy thận

Sau khi uống liều lặp lại 75 mg clopidogrel/ngày trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 5 – 15 ml/phút), sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP thấp hơn (25%) khi quan sát trên người khỏe mạnh, tuy nhiên, thời gian chảy máu tương tự như trên người khỏe mạnh uống 75 mg/ngày. Ngoài ra, clopidogrel dung nạp tốt ở tất cả đối tượng bệnh nhân.

Suy gan

Sau khi uống liều lặp lại 75 mg/ngày trong 10 ngày trên bệnh nhân suy gan nặng, sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP tương tự trên người khỏe mạnh. Thời gian chảy máu trung bình cũng tương tự giữa hai nhóm.

Chủng tộc

Sự phổ biến của allele CYP2C19 dẫn tới việc chuyển hóa qua CYP2C19 ở mức trung bình và thấp khác nhau tùy theo chủng tộc/dân tộc. Từ các tài liệu khoa học, dữ liệu hạn chế ở người châu Á có sẵn để đánh giá ý nghĩa lâm sàng của kiểu gen của CYP này đối với kết quả đầu ra trên lâm sàng.

ASA

Hấp thu

Sau khi uống, ASA trong thuốc được thủy phân thành acid salicylic và đạt nồng độ đỉnh của acid salicylic trong huyết tương trong vòng 1 giờ, do đó, nồng độ ASA trong huyết tương không thể phát hiện được sau 1,5-3 giờ dùng thuốc.

Phân bố

ASA liên kết kém với protein huyết tương và thể tích phân bố thấp (10 l). Chất chuyển hóa của nó, acid salicylic, liên kết cao với protein huyết tương. Ở nồng độ thấp (<100 microgam/ml), khoảng 90% acid salicylic liên kết với albumin. Acid salicylic được phân phối rộng rãi cho tất cả các mô và chất lỏng trong cơ thể, bao gồm hệ thống thần kinh trung ương, sữa mẹ và các mô của thai nhi.

Chuyển hóa và thải trừ

ASA trong thuốc bị thủy phân nhanh chóng trong huyết tương thành acid salicylic, với nửa đời thải trừ từ 0,3 đến 0,4 giờ đối với liều ASA từ 75 đến 100 mg. Acid salicylic được thanh thải chủ yếu ở gan để tạo thành acid salicyluric, phenolic glucuronid, acyl glucuronid và một số chất chuyển hóa nhỏ. Acid salicylic trong thuốc có nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 2 giờ. Chuyển hóa salicylat dễ bị bão hòa và độ thanh thải của toàn bộ cơ thể giảm mặc dù nồng độ trong huyết thanh cao hơn do khả năng của gan bị hạn chế để tạo ra cả acid salicyluric và phenolic glucuronid. Với liều gây độc (10-20g), nửa đời thải trừ trong huyết tương có thể tăng lên hơn 20 giờ. Ở liều ASA cao, thải trừ acid salicylic tuân theo động học không có thứ tự (nghĩa là tốc độ thải trừ không



đổi so với nồng độ trong huyết tương), với nửa đời thải trừ là 6 giờ hoặc cao hơn. Sự thải trừ qua thận của hoạt chất ở dạng không biến đổi phụ thuộc vào pH nước tiểu. Khi pH nước tiểu tăng trên 6,5, độ thanh thải của salicylat tự do tăng từ <5% đến> 80%. Sau liệu điều trị, khoảng 10% được tìm thấy bài tiết qua nước tiểu dưới dạng acid salicylic, 75% dưới dạng axit salicyluric, 10% phenolic- và 5% acyl glucuronid của acid salicylic.

Dựa trên các đặc tính dược động học và trao đổi chất của cả hai hợp chất, khó xảy ra các tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng.

15. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng và độ ẩm.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Nhà sản xuất

17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

The ACME Laboratories Ltd.

Địa chỉ: Dhulivita, Dhamrai, Dhaka, Bangladesh

