

MẪU NHÃN DỰ KIẾN

Nhãn hộp

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Không dùng quá liều chỉ định	CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM OPV Lô 27, 3A, KCN Biên Hòa II, TP. Biên Hòa, Đồng Nai, Việt Nam	Infartan[®] 75 Thuốc bán theo đơn Infartan[®] 75 Clopidogrel 75 mg dưới dạng Clopidogrel bisulfat	Infartan[®] 75 Prescription only Infartan[®] 75 Clopidogrel 75 mg as Clopidogrel bisulfate
		CHỐNG KẾT TẬP TIỂU CẦU WHO-GMP Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim	ANTIPLATELET WHO-GMP BOX OF 3 BLISTERS x 10 COATED TABLETS
Chỉ định, cách dùng & liều dùng, chống chỉ định, lưu ý & thận trọng, tác dụng không mong muốn, tương tác thuốc và các thông tin khác: <i>Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.</i>	Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.	Indications, administration and dosage, contraindications, warnings and precautions, side effects, interactions and other information: <i>See the insert.</i>	Store at temperature below 30°C, in a dry place, protect from light.
		Số lô SX/ Lot N°: NSX/ Mfg. Date: HD/ Exp. Date:	

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu:.....

Nhãn vỉ

Số lô SX: Infartan[®] 75 Clopidogrel 75 mg As Clopidogrel bisulfate OPV PHARMACEUTICAL	HD: Infartan[®] 75 Clopidogrel 75 mg Dưới dạng Clopidogrel bisulfat CTCPDP OPV
WHO-GMP Infartan[®] 75 Clopidogrel 75 mg Dưới dạng Clopidogrel bisulfat CTCPDP OPV	WHO-GMP Infartan[®] 75 Clopidogrel 75 mg As Clopidogrel bisulfate OPV PHARMACEUTICAL
WHO-GMP Infartan[®] 75 Clopidogrel 75 mg As Clopidogrel bisulfate OPV PHARMACEUTICAL	WHO-GMP Infartan[®] 75 Clopidogrel 75 mg Dưới dạng Clopidogrel bisulfat CTCPDP OPV
WHO-GMP Infartan[®] 75 Clopidogrel 75mg	WHO-GMP Infartan[®] 75 Clopidogrel 75mg

Tp.HCM, Ngày 28 tháng 10 năm 2015

Phụ trách Nghiên Cứu & Phát triển

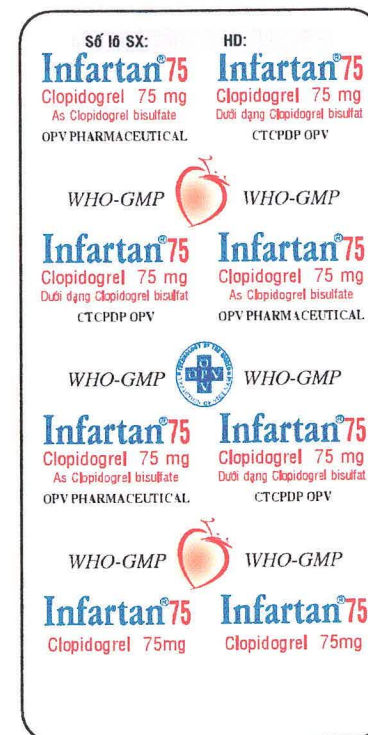
Đỗ Văn Hoàng

MẪU NHÃN LỰ KIỆN

Nhãn hộp



Nhãn vỉ



Tp.HCM, Ngày 20 tháng 10 năm 2015
Phụ trách Nghiên Cứu & Phát triển

Đỗ Văn Hoàng

Rx Thuốc bán theo đơn.

INFARTAN® 75

Clopidogrel 75 mg
Viên nén bao phim.



THÀNH PHẦN: Mỗi viên chứa:

Hoạt chất:

Clopidogrel 75 mg.

(dưới dạng clopidogrel bisulfat)

Tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột tiền hồ hóa, cellulose vi tinh thể PH 102, croscarmellose natri, magnesi stearat, opadry II white.

MÔ TẢ SẢN PHẨM:

Viên nén bao phim, hình tròn, màu trắng hay trắng ngà, hai mặt trơn, lồi.

ĐƯỢC LỰC HỌC:

Clopidogrel là một tiền chất, thông qua quá trình chuyển hóa ở gan thành dạng hoạt tính có tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Vai trò của tiểu cầu đã được xác định trong sinh lý bệnh của bệnh xơ vữa động mạch và các trường hợp huyết khối. Clopidogrel ức chế chọn lọc việc gắn adenosin diphosphat (ADP) vào thụ thể ở tiểu cầu, và hệ quả của việc gắn này là sự hoạt hóa trung gian ADP của phức hợp GP IIb/IIIa, từ đó ức chế sự kết tập tiểu cầu.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

Sau khi dùng đường uống lặp lại liều 75 mg/ngày, clopidogrel nhanh chóng được hấp thu. Tuy nhiên, nồng độ trong huyết tương của phân tử mẹ là rất thấp và dưới giới hạn xác định (0,00025mg/L) sau 2 giờ từ khi dùng thuốc. Hấp thu tối thiểu là 50%, dựa trên sự thải trừ qua nước tiểu của chất chuyển hóa clopidogrel. Clopidogrel là một tiền chất, được chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng hai đường: một phần được chuyển hóa bởi các enzym esterase thành dẫn xuất acid carboxylic không có hoạt tính, chiếm khoảng 85% thành phần thuốc lưu hành trong huyết tương. Chất chuyển hóa này đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (xấp xỉ 3mg/L sau khi dùng liều lặp lại 75mg bằng đường uống) khoảng 1 giờ sau khi uống. Một phần được chuyển hóa bởi cytochrom P450 isoenzym *CYP3A4*, *CYP2B6*, *CYP2C19* và *CYP1A2*. Bước đầu bị oxy-hóa thành 2-oxo-clopidogrel và tiếp tục được chuyển hóa thành chất chuyển hóa hoạt tính là dẫn chất thiol, không tìm thấy trong huyết tương. Chất chuyển hóa hoạt tính gắn kết nhanh chóng với các thụ thể tiểu cầu, do đó chống kết tập tiểu cầu.

Enzym chủ yếu trong hệ cytochrom P-450 chuyển clopidogrel thành chất có hoạt tính và các chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel là *CYP2C19*. Có nhiều gen alen khác nhau mã hóa sự tổng hợp enzym *CYP2C19*. Gen alen *CYP2C19*1* có đầy đủ chức năng chuyển hóa, trong số này có gen alen mang tên *CYP2C19*2* và *CYP2C19*3* không có chức năng này, nên mã hóa sự tổng hợp enzym *CYP2C19* khiếm khuyết chức năng chuyển hóa clopidogrel. Cần thực hiện các xét nghiệm để xác định kiểu gen *CYP2C19* của bệnh nhân.

Khi so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh trẻ tuổi, nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa chính đang lưu hành cao hơn đáng kể ở người cao tuổi (khoảng 75 tuổi). Tuy nhiên, nồng độ cao hơn trong huyết tương này không gắn với sự khác nhau về sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu. Không cần điều chỉnh liều cho người lớn tuổi.

w

Clopidogrel và dẫn xuất acid carboxylic của nó gắn kết với protein huyết tương. Clopidogrel và chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua nước tiểu (khoảng 50%) và qua phân (46%).

CHỈ ĐỊNH:

Clopidogrel được chỉ định để làm giảm các biến cố do xơ vữa động mạch như nhồi máu cơ tim, đột quỵ, hoặc bệnh động mạch ngoại vi vừa được xác định, và hội chứng mạch vành cấp.

CÁCH DÙNG - LIỀU DÙNG:

Nhồi máu cơ tim gần đây, đột quỵ gần đây, hoặc bệnh động mạch ngoại vi vừa được xác định.

Liều khuyến cáo là 75 mg, uống ngày 1 lần trong hoặc ngoài bữa ăn.

Hội chứng mạch vành cấp

Bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp không có sóng ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định/nhồi máu cơ tim không có sóng Q), Clopidogrel nên được khởi đầu với liều tải đơn 300 mg và rồi tiếp tục với liều 75 mg ngày 1 lần. Aspirin (75 mg-325 mg ngày 1 lần) nên được khởi đầu và tiếp tục trong sự kết hợp với Clopidogrel.

Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có sóng ST chênh lên, liều khuyến cáo Clopidogrel là 75 mg ngày 1 lần, dùng kết hợp với Aspirin, kèm hoặc không kèm thuốc tan huyết khối. Có thể khởi đầu Clopidogrel với liều tải hoặc không.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Chảy máu do bệnh lý đang hoạt động như chảy máu dạ dày-ruột, xuất huyết võng mạc hoặc nội sọ.

LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG:

- Dùng thận trọng cho bệnh nhân có nguy cơ bị chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hoặc là những bệnh lý chảy máu khác (như loét).
- Nên ngưng Clopidogrel 7 ngày trước phẫu thuật.
- Kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân có bệnh gan nặng kèm theo còn hạn chế, nên thận trọng dùng Clopidogrel cho những bệnh nhân này.
- Chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) được báo cáo rất hiếm khi dùng clopidogrel, đôi khi xảy ra sau thời gian ngắn, được biểu hiện bởi chứng giảm tiểu cầu và thiếu máu tan huyết mao mạch kèm theo những dấu hiệu về thần kinh, suy giảm chức năng thận hoặc sốt. Chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối có khả năng gây tử vong cần phải điều trị ngay, bao gồm phương pháp điều trị bằng lọc huyết tương.
- Kinh nghiệm dùng cho bệnh nhân suy thận nặng còn giới hạn. Vì thế, nên thận trọng khi dùng Clopidogrel cho những bệnh nhân này.
- Bệnh nhân có thể dễ bị bầm tím và thời gian chảy máu kéo dài hơn bình thường khi dùng Clopidogrel (đơn độc hoặc kết hợp với aspirin), và người bệnh nên thông báo cho bác sĩ biết bất cứ chứng chảy máu bất thường nào (vị trí hoặc thời gian).
- Tính an toàn và hiệu quả của clopidogrel ở trẻ em chưa được thiết lập.

Phụ nữ có thai: Không có các nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng tốt trên phụ nữ có thai. Được biết clopidogrel và/hoặc các chất chuyển hóa của nó đi qua nhau thai ở chuột và thỏ có mang thai, mặc dù trong các nghiên cứu không có bằng chứng nào được phát hiện về ngộ độc phôi thai hoặc sinh quái thai trên chuột và thỏ ở các liều uống lên đến 500mg và 300mg/kg/ngày. Vì các nghiên cứu trên khả

W

năng sinh sản ở động vật không phải luôn là cơ sở để tiên đoán ảnh hưởng trên người, nên clopidogrel không được khuyến dùng trong thời gian mang thai.

Phụ nữ cho con bú: Nghiên cứu trên chuột cho thấy clopidogrel và/hoặc chất chuyển hóa được bài tiết trong sữa. Vì vậy, không nên dùng clopidogrel cho phụ nữ đang nuôi con bằng sữa mẹ.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc: Clopidogrel không có hoặc không ảnh hưởng đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

- Mạch máu: Tụ huyết
- Hô hấp, lồng ngực, trung thất: Chảy máu cam
- Tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu
- Da: Bầm tím
- Chung: Chảy máu tại chỗ thủng

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

- Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin
- Hệ thần kinh: Chảy máu nội sọ (một số trường hợp đã được báo cáo tử vong), nhức đầu, dị cảm, chóng mặt.
- Mắt: Chảy máu mắt (kết mạc, nhãn cầu, võng mạc)
- Tiêu hóa: Loét dạ dày và tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi.
- Da: Phát ban, ngứa, xuất huyết da (ban xuất huyết)
- Thận và tiết niệu: Huyết niệu
- Khác: Kéo dài thời gian chảy máu, giảm lượng bạch cầu trung tính, giảm lượng tiểu cầu

Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)

- Tai và tai trong: Chóng mặt
- Tiêu hóa: Xuất huyết sau màng bụng
- Sinh sản: Chứng vú to ở nam giới

Rất hiếm gặp, ($ADR < 1/10000$)

- Máu và hệ bạch huyết: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, thiếu máu không tái tạo, giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, rối loạn đông máu A mắc phải, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu.
- Hệ miễn dịch: Bệnh huyết thanh, phản ứng chéo quá mẫn giữa các thienopyridine (như ticlopidin, prasugrel)
- Tâm thần: Ảo giác, lẩn
- Hệ thần kinh: Rối loạn vị giác
- Mạch máu: Xuất huyết nghiêm trọng, xuất huyết của vết mổ, viêm mạch, giảm huyết áp
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Xuất huyết đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt phế quản, viêm phổi tăng eosin
- Tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa và sau màng bụng với kết quả tử vong, viêm tụy, viêm đại tràng (bao gồm loét hoặc tăng lympho bào đại tràng), viêm miệng
- Gan: Suy gan cấp, kiểm tra chức năng gan bất thường

W

- Da: Viêm da bóng nước (hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens Johnson, ban đỏ đa dạng, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)), hội chứng quá mẫn do thuốc, hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ưa eosin và những triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS), hồng ban nổi mẩn hoặc tróc vảy, nổi mề đay, chàm, liken phẳng
- Cơ xương: Chảy máu cơ xương (tràn máu khớp), viêm khớp, đau khớp, nhức gân
- Thận và tiết niệu: Viêm cầu thận, tăng creatinin máu
- Chung: Sốt

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

TƯƠNG TÁC THUỐC:

- *Thuốc chống đông đường uống:* Dùng đồng thời Clopidogrel với các thuốc chống đông đường uống làm tăng cường độ chảy máu.

Chất ức chế Glycoprotein IIb/IIIa: Nguy cơ chảy máu tăng khi sử dụng đồng thời Clopidogrel với chất ức chế Glycoprotein IIb/IIIa.

- *Acetylsalicylic acid (ASA):* ASA không làm thay đổi khả năng ngưng tập tiểu cầu do ADP của clopidogrel nhưng clopidogrel gia tăng hiệu quả của ASA trên sự ngưng tập tiểu cầu do collagen. Tuy nhiên, việc kết hợp 500 mg aspirin 2 lần/ ngày với clopidogrel 1 lần/ ngày không làm gia tăng đáng kể việc kéo dài thời gian chảy máu do dùng clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và ASA có thể xảy ra, làm tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, cần thận trọng khi phối hợp.

- *Heparin:* Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những người khỏe mạnh, việc dùng kết hợp với clopidogrel đã cho thấy không cần thay đổi liều dùng của heparin hoặc thay đổi tác dụng đông máu của heparin. Việc dùng đồng thời với heparin không ảnh hưởng đến sự ngưng tập tiểu cầu do clopidogrel. Tương tác dược lực học giữa clopidogrel và heparin là có thể xảy ra, làm tăng nguy cơ chảy máu. Cần thận trọng khi phối hợp.

- *Thuốc tan huyết khối:* Tính an toàn khi dùng phối hợp clopidogrel, các thuốc tan huyết khối đặc hiệu và heparin đã được đánh giá ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp tính. Tỷ lệ chảy máu có ý nghĩa trên lâm sàng quan sát được khi dùng thuốc tan huyết khối và heparin kết hợp với ASA. Chưa có dữ liệu về tính an toàn của việc dùng phối hợp clopidogrel với các thuốc tan huyết khối, nên thận trọng khi dùng phối hợp.

- *Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs):* Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những khỏe mạnh, khi dùng đồng thời clopidogrel với naproxen có hiện tượng làm gia tăng xuất huyết dạ dày ruột ẩn. Tuy nhiên, do không có nghiên cứu tương tác giữa clopidogrel với các NSAIDs khác, hiện nay chưa rõ sự kết hợp này có làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày ruột hay không. Do đó, nên thận trọng khi dùng kết hợp clopidogrel với NSAIDs.

- *Chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs):* SSRIs có tác dụng hoạt hóa tiểu cầu và gia tăng nguy cơ chảy máu, dùng đồng thời clopidogrel với SSRIs nên được thận trọng.

- *Các thuốc khác:* Đã có một số nghiên cứu lâm sàng khác sử dụng clopidogrel kết hợp với các thuốc khác nhằm quan sát về sự tương tác dược lực học và dược động học. Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng về mặt dược lực học khi dùng clopidogrel đồng thời với atenolol, nifedipin hoặc với cả hai. Hơn nữa, hoạt tính dược lực học của clopidogrel không bị ảnh hưởng nhiều khi dùng đồng thời với phenobarbital hoặc estrogen.

Được động học của digoxin hoặc theophyllin không bị thay đổi khi dùng đồng thời với clopidogrel. Thuốc kháng acid không làm thay đổi thời gian hấp thu của clopidogrel.

Dữ liệu từ nghiên cứu Caprie cho thấy rằng phenytoin và tolbutamid được chuyển hóa bởi enzym *CYP2C19* có thể được kết hợp an toàn với clopidogrel.

- *Kết hợp điều trị khác:* từ clopidogrel được chuyển hóa một phần thành các chất chuyển hóa có hoạt tính bởi enzym *CYP2C19*, việc dùng các thuốc ức chế hoạt động của enzym này sẽ dẫn đến làm giảm nồng độ của các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

Tương tác thuốc có ý nghĩa về mặt lâm sàng này chưa chắc chắn. Các chất ức chế enzyme *CYP2C19* mạnh hoặc trung bình bao gồm omeprazol và esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, Ticlopidin, carbamazepie và efavirenz.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

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

TRÌNH BÀY:

- Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.
- Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.

BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo và tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc khi quá hạn sử dụng.

THỜI GIAN XÉT LẠI TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG:

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ**
Nhà sản xuất:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM OPV

Lô 27, Đường 3A, Khu Công Nghiệp Biên Hòa II, Thành phố Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai.

ĐT: (061) 3992999 Fax: (061) 3835088



**TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG**
Lê Minh Hùng

