

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAO KIM



MẪU NHÃN

Tên thuốc	: RESBATÉ	
Nồng độ, hàm lượng	: Clopidogrel	75 mg
Dạng bào chế của thuốc	: Viên nén bao phim	
Loại thuốc đăng ký	: Thuốc hóa dược	
Loại hình đăng ký	: Đăng ký lại	
Mã hồ sơ	: TN - 28691	

Năm 2017

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu:..... 22 -02- 2013



Resbaté

Clopidogrel 75mg

Rx Prescription drug

Resbaté

Clopidogrel 75mg



Saokim Pharma

1 Blister x 14 film - coated tablets

Sản xuất tại: CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAO KIM
KCN Quang Minh - Mê Linh - Hà Nội - Việt Nam
ĐT: 024.35841213/14/16 * Fax: 024.35840788
SDK/REG No:

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.
READ ENCLOSED LEAFLET CAREFULLY BEFORE USE.

1 vỉ x 14 viên nén bao phim



Saokim Pharma

Resbaté

Clopidogrel 75mg

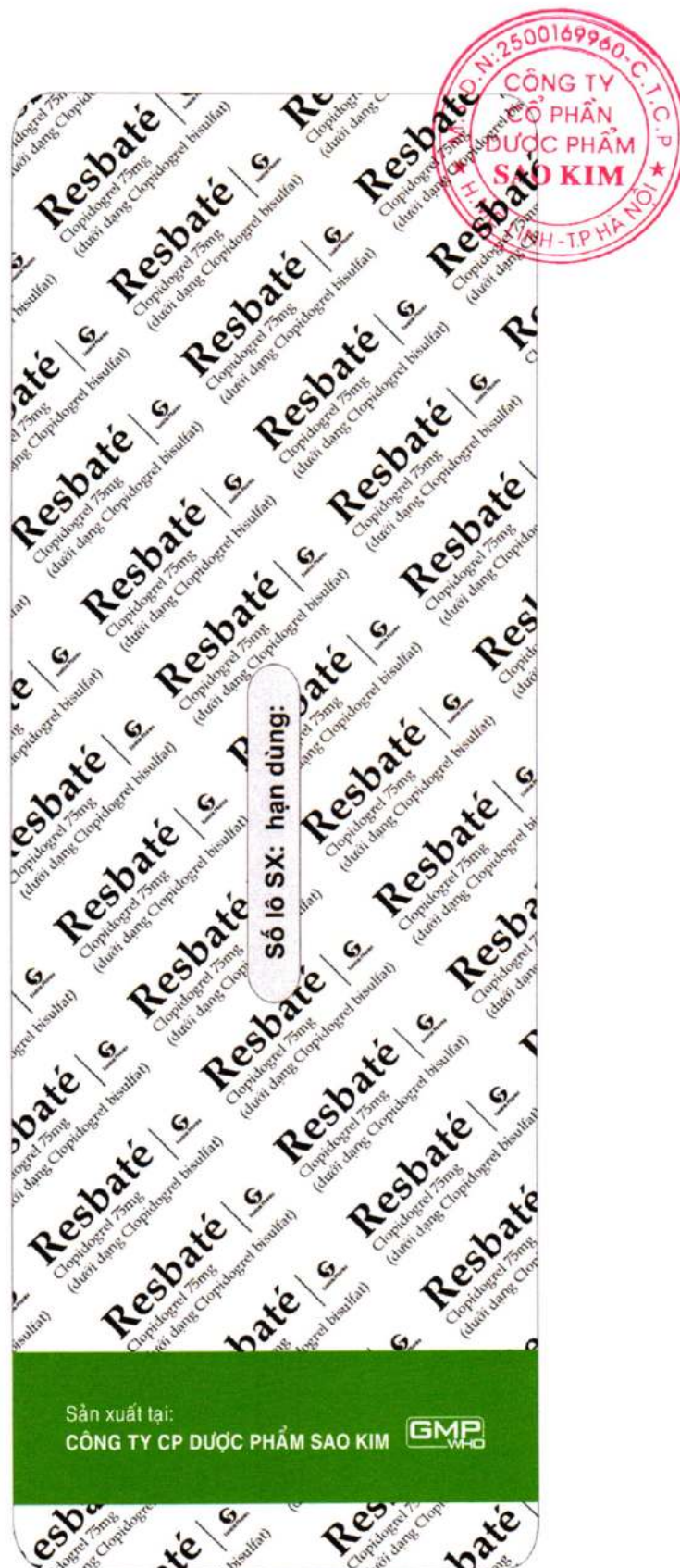
Rx Thuốc bán theo đơn

Ngày SX/Md:
Số lô SX/Lot:
HĐ/Exp. :

THÀNH PHẦN
Clopidogrel (dạng Clopidogrel bisulfate).....75mg
Tá dược vừa đủ.
CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG, LIỀU DÙNG VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:
1 viên
Excipients q.s.

INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS, DOSAGE, ADMINISTRATION AND OTHER
Clopidogrel (as Clopidogrel bisulfate).....75mg
Excipients q.s.

INFORMATION: Please read the enclosed leaflet.
STORAGE: Store in a cool and dry place below 30°C, protect from light.
SPECIFICATION: Manufacturer's.



**Số lô SX, hạn dùng
được ép chìm trên vỉ**

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CHO CÁN BỘ Y TẾ

RESBATE

THÀNH PHẦN

Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisulfat).....75 mg
Manitol, avicel 102, amidon, plasdon S630, L-HPC, aerosil,
natri stearyl fumarat, opadry® II.....vừa đủ 1 viên

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 14 viên nén bao phim.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: chất ức chế kết tập tiểu cầu không phải heparin.

Mã ATC: B01AC04.

Cơ chế tác dụng: Clopidogrel là một tiền chất, một trong những chất chuyển hóa của nó có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel bị chuyển hóa bởi enzyme CYP450 để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hóa của clopidogrel ức chế chọn lọc việc gắn adenosine diphosphat (ADP) lên thụ thể P2Y₁₂ của tiểu cầu và sau đó qua trung gian ADP hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa, do vậy ức chế kết tập tiểu cầu. Do việc gắn kết này là không phục hồi, các tiểu cầu đã gắn kết với thuốc sẽ bị ảnh hưởng cho đến hết tuổi thọ của chúng (khoảng 7 – 10 ngày) và sự phục hồi chức năng của tiểu cầu về bình thường xảy ra trùng với tốc độ sản sinh của tiểu cầu. Sự kết tập tiểu cầu gây ra do các chất đồng vận khác không phải ADP cũng bị ức chế bằng cách chẹn sự khuếch đại quá trình hoạt hóa tiểu cầu từ sự phóng thích ADP.

Do các chất chuyển hóa hoạt động được hình thành từ enzyme CYP450, một số enzyme này là đa hình hay là đối tượng ức chế của các thuốc khác, nên không phải tất cả bệnh nhân đều được ức chế tiểu cầu thích đáng.

Tác dụng dược lý: Liều lặp lại 75mg mỗi ngày làm ức chế đáng kể ADP – chất gây kết tập tiểu cầu từ ngày đầu tiên; sự ức chế này ngày càng tăng và đạt mức ổn định vào ngày 3 và ngày 7. Sau khi đạt mức ổn định, mức ức chế trung bình với liều 75mg mỗi ngày là trong khoảng 40% và 60%. Sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu dần trở về giá trị cơ bản trong khoảng 5 ngày sau khi ngưng điều trị.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống một liều đơn và lặp lại 75mg mỗi ngày, clopidogrel nhanh chóng được hấp thu. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của clopidogrel không thay đổi (khoảng 2,2-2,5ng/ml sau uống một liều đơn 75mg) đạt được khoảng 45 phút

sau khi dùng thuốc. Tỷ lệ hấp thu ít nhất là 50%, dựa trên sự bài tiết chất chuyển hóa của clopidogrel qua nước tiểu.

Phân bố

Clopidogrel và chất chuyển hóa lưu thông chính (không hoạt động) gắn kết *in vitro* thuận nghịch với protein huyết tương (lần lượt là 98% và 94%). Sự gắn kết là không bão hòa *in vitro* xảy ra với một phổ nồng độ rộng.

Chuyển hóa

Clopidogrel được chuyển hóa chủ yếu tại gan. *In vitro* và *in vivo*, clopidogrel được chuyển hóa qua 2 con đường chuyển hóa chính: một qua trung gian esterase và sau đó thủy phân thành dẫn chất acid carboxylic không hoạt động (chiếm 85% chất chuyển hóa lưu thông), và một qua trung gian nhiều enzym cytochrom P450. Đầu tiên, clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa trung gian là 2-oxo-clopidogrel. Sự chuyển hóa tiếp theo của 2-oxo-clopidogrel tạo ra chất chuyển hóa có hoạt tính là một dẫn xuất thiol của clopidogrel. *In vitro*, sự chuyển hóa này qua trung gian CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 và CYP2B6. Chất chuyển hóa thiol có hoạt tính này được phân lập trên *in vitro*, gắn kết nhanh chóng và không hồi phục với các thụ thể của tiểu cầu, từ đó ức chế kết tập tiểu cầu.

Thải trừ

Sau một liều uống clopidogrel có đánh dấu C¹⁴ trong cơ thể người, khoảng 50% được bài tiết trong nước tiểu và khoảng 48% bài tiết trong phân trong khoảng 120 giờ sau khi dùng thuốc. Sau một liều đơn 75mg, clopidogrel có thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa lưu thông chính (không hoạt động) là 8 giờ sau khi dùng liều đơn và lặp lại.

Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Dược động học của các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel chưa được biết đến ở các đối tượng đặc biệt.

Bệnh nhân suy thận

Sau các liều lặp lại 75mg clopidogrel mỗi ngày ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 5-15ml/phút) sự ức chế ADP – chất gây kết tập tiểu cầu là thấp hơn (25%) so với người khỏe mạnh, tuy nhiên sự kéo dài thời gian chảy máu là tương tự như ở người khỏe mạnh dùng 75mg clopidogrel mỗi ngày. Ngoài ra, trên lâm sàng sự dung nạp thuốc thì tốt ở tất cả các bệnh nhân.

Bệnh nhân suy gan

Sau các liều lặp lại 75mg clopidogrel mỗi ngày trong 10 ngày ở bệnh nhân suy gan, sự ức chế ADP – chất gây kết tập tiểu cầu là tương tự như ở người khỏe mạnh. Sự kéo dài thời gian chảy máu cũng tương tự nhau ở hai nhóm.

Chủng tộc

Tỷ lệ phổ biến của gen CYP2C19 dẫn đến sự chuyển hóa qua CYP2C19 trung bình hay ít khác nhau theo chủng tộc/dân tộc. Theo y văn, có rất ít dữ liệu về người châu Á để đánh giá ý nghĩa trên lâm sàng của kiểu gen CYP này trên các dữ liệu lâm sàng.

CHỈ ĐỊNH

- Clopidogrel được chỉ định để phòng huyết khối động mạch:
 - Người lớn bị nhồi máu cơ tim (từ vài ngày đến ít hơn 35 ngày), tai biến mạch máu não (từ 7 ngày đến ít hơn 6 tháng) hoặc có bệnh lý động mạch ngoại biên.
 - Người lớn bị hội chứng mạch vành cấp tính;
 - + Hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), bao gồm bệnh nhân đặt stent sau can thiệp mạch vành dưới da, kết hợp với aspirin.
 - + Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên, kết hợp với aspirin ở những bệnh nhân thích hợp để điều trị tan huyết khối.
- Phòng ngừa huyết khối động mạch và nghẽn mạch do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ:

Ở những bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ có ít nhất một yếu tố nguy cơ gặp các biến cố tim mạch, không phù hợp điều trị bằng thuốc kháng vitamin K (VKA) ở những người có nguy cơ chảy máu thấp, clopidogrel được chỉ định kết hợp với aspirin để dự phòng huyết khối động mạch và các trường hợp nghẽn mạch do huyết khối, bao gồm cả đột quỵ.

LIỀU DÙNG

Người trưởng thành và người lớn tuổi

Clopidogrel được sử dụng liều duy nhất 75mg/ngày

Ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính:

- Hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q): Điều trị bằng clopidogrel nên bắt đầu bằng một liều 300mg duy nhất và sau đó tiếp tục với liều 75mg/ ngày (kết hợp với aspirin 75mg-325mg mỗi ngày). Vì khi dùng liều kết hợp với aspirin, liều aspirin cao hơn có nguy cơ gây chảy máu nên khuyến cáo liều của aspirin không cao hơn 100mg. Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác lập. Có dữ liệu thực nghiệm lâm sàng sử dụng đến 12 tháng và lợi ích tối đa đã được ghi nhận ở 3 tháng sử dụng.

- Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên: Clopidogrel nên được sử dụng 1 liều đơn 75mg hàng ngày, khởi đầu với liều nạp 300mg kết hợp với aspirin có hoặc không có huyết khối. Với bệnh nhân trên 75 tuổi sử dụng clopidogrel không cần liều nạp khởi đầu. Việc điều trị kết hợp nên được bắt đầu

h

càng sớm càng tốt sau khi các triệu chứng xuất hiện và tiếp tục trong ít nhất 4 tuần. Hiệu quả của việc kết hợp clopidogrel với aspirin ngoài 4 tuần chưa được nghiên cứu.

Ở bệnh nhân bị rung nhĩ, clopidogrel nên dùng với liều đơn 75 mg hàng ngày kết hợp với aspirin (75-100mg mỗi ngày) ngay từ đầu.

Nếu quên 1 liều:

+ Chưa quá 12 giờ: bệnh nhân nên uống ngay sau khi nhớ ra và uống liều tiếp theo theo lịch trình bình thường.

+ Nếu quá 12 giờ: bệnh nhân bỏ qua liều đã quên và uống liều tiếp theo theo lịch trình và không dùng liều gấp đôi.

Bệnh nhân nhi

Clopidogrel không nên sử dụng cho trẻ em vì những lo ngại về hiệu quả.

Bệnh nhân suy thận

Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở những bệnh nhân suy thận.

Bệnh nhân suy gan

Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở những bệnh nhân có bệnh gan trung bình có thể có thể tạng chảy máu.

CÁCH DÙNG

Thuốc dùng theo đường uống.

Thuốc có thể dùng cùng với thức ăn hoặc không.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với clopidogrel hoặc bất kì thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân đang có chảy máu bệnh lý như loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết nội sọ.

CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Rối loạn chảy máu và huyết học

Do nguy cơ chảy máu và các phản ứng bất lợi về huyết học, việc xác định số lượng tế bào máu và/hoặc các test kiểm tra khác cần được xem xét tiến hành bất cứ khi nào có triệu chứng lâm sàng xuất huyết xảy ra trong suốt quá trình điều trị. Cũng như các thuốc kháng tiểu cầu khác, clopidogrel nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tăng nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hoặc các tình trạng bệnh lý khác và ở những bệnh nhân được điều trị kết hợp với aspirin, heparin, chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa hoặc thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm thuốc ức chế COX-2 hoặc thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (SSRI). Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu xuất huyết bao gồm cả xuất huyết ẩn, đặc biệt là trong những tuần điều trị đầu tiên và/hoặc sau phẫu thuật hoặc can thiệp tim. Việc dùng đồng thời clopidogrel với

thuốc chống đông đường uống không được khuyến khích vì nó làm tăng mức độ chảy máu.

Nếu một bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật mà không muốn có ảnh hưởng kháng tiểu cầu, clopidogrel nên được ngưng 7 ngày trước khi phẫu thuật. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ và nha sĩ biết là đang dùng clopidogrel trước khi hẹn lịch phẫu thuật và trước khi dùng bất cứ loại thuốc mới nào. Clopidogrel kéo dài thời gian chảy máu và nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có chấn thương có xu hướng chảy máu (đặc biệt là dạ dày ruột và nội nhãn).

Bệnh nhân nên biết rằng có thể mất nhiều thời gian hơn để cầm máu khi họ sử dụng clopidogrel (đơn lẻ hoặc kết hợp với aspirin) và nên thông báo những chảy máu bất thường (vị trí và thời gian) với bác sĩ.

Ban xuất huyết huyết khối do giảm tiểu cầu (TTP)

Ban xuất huyết huyết khối do giảm tiểu cầu (TTP) đã được báo cáo rất hiếm gặp sau khi sử dụng clopidogrel, đôi khi sau tiếp xúc ngắn. Đặc trưng là giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu mao mạch kết hợp hoặc với những phát hiện rối loạn thần kinh, rối loạn chức năng thận hay sốt. TTP có nguy cơ tử vong cao đòi hỏi phải điều trị kịp thời bao gồm tách huyết tương.

Chứng máu khó đông mắc phải

Chứng máu khó đông mắc phải đã được báo cáo sau khi dùng clopidogrel. Trong trường hợp thời gian thromboplastin từng phần được hoạt hóa kéo dài có hoặc không có chảy máu, chứng máu khó đông mắc phải nên được xem xét. Bệnh nhân có chẩn đoán xác định máu khó đông mắc phải phải được quản lý và điều trị bởi các chuyên gia, và nên ngừng dùng clopidogrel.

Tai biến mạch máu não gần đây

Clopidogrel không được khuyến cáo trong 7 ngày đầu tiên sau tai biến mạch máu não cấp tính.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Ở những bệnh nhân có ít men chuyển CYP2C19, dùng clopidogrel ở liều khuyến cáo tạo ít chất chuyển hóa hơn và có ít tác dụng hơn trên chức năng tiểu cầu. Tiến hành các xét nghiệm để xác định kiểu gen CYP2C19 của bệnh nhân.

Do clopidogrel được chuyển hóa thành chất chuyển hóa hoạt động qua CYP2C19, sử dụng các thuốc ức chế hoạt động của enzym này dự kiến có thể làm giảm nồng độ chất hoạt hóa của clopidogrel. Trên lâm sàng sự liên quan về tương tác này là chưa rõ ràng. Không nên sử dụng đồng thời chất ức chế CYP2C19 mạnh hoặc vừa với clopidogrel.

Phản ứng chéo giữa các thienopyridin

Bệnh nhân cần được đánh giá về tiền sử quá mẫn với các thienopyridin (như clopidogrel, ticlopidin, prasugrel) vì phản ứng chéo giữa các thienopyridin đã

được báo cáo. Thienopyridin có thể gây ra phản ứng dị ứng từ nhẹ đến nặng như phát ban, phù mạch hoặc phản ứng chéo về huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính. Những bệnh nhân đã có một phản ứng dị ứng và/hoặc phản ứng huyết học trước với một thienopyridin có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện cùng hoặc một phản ứng khác với thienopyridin khác. Nên theo dõi các dấu hiệu quá mẫn ở bệnh nhân dị ứng với thienopyridin.

Bệnh nhân suy thận

Kinh nghiệm điều trị với clopidogrel còn hạn chế ở những bệnh nhân suy thận. Vì vậy clopidogrel nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở những bệnh nhân có bệnh gan trung bình có thể có thể tạng chảy máu. Vì vậy clopidogrel nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu lâm sàng về sự tiếp xúc của clopidogrel khi mang thai, nên không sử dụng clopidogrel trong thai kì như một biện pháp phòng ngừa.

Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến thai kỳ, sự phát triển của phôi/bào thai, quá trình sinh hoặc sự phát triển sau khi sinh.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ clopidogrel có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có sự đào thải clopidogrel vào sữa mẹ. Để phòng ngừa, không nên cho con bú khi điều trị với clopidogrel.

Khả năng sinh sản

Clopidogrel không làm thay đổi khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật.

Người lái xe và vận hành máy móc

Clopidogrel không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

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

Thuốc chống đông đường uống

Việc sử dụng đồng thời clopidogrel và thuốc chống đông đường uống không được khuyến khích vì có thể làm tăng mức độ chảy máu. Mặc dù liều dùng clopidogrel 75mg/ngày không thay đổi được động học của S-warfarin hay INR ở những bệnh nhân điều trị bằng warfarin dài hạn, việc dùng đồng thời clopidogrel và warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu vì tác dụng độc lập trên quá trình đông máu.

Chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa

Sử dụng thận trọng clopidogrel trên bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa.

Acid acetylsalicylic (aspirin)

Aspirin không thay đổi sự ức chế trung gian của clopidogrel trên ADP-chất gây kết tập tiểu cầu nhưng clopidogrel có khả năng ảnh hưởng đến aspirin trên collagen - chất gây kết tập tiểu cầu. Tuy nhiên dùng đồng thời clopidogrel với aspirin 500mg hai lần mỗi ngày trong 1 ngày không làm tăng đáng kể việc kéo dài thời gian chảy máu gây ra bởi clopidogrel. Có thể có tương tác dược động học giữa clopidogrel và aspirin, dẫn đến làm tăng nguy cơ chảy máu. Vì vậy, sử dụng đồng thời clopidogrel và aspirin nên thận trọng. Tuy nhiên, clopidogrel và aspirin đã được sử dụng cùng nhau trong 1 năm.

Heparin

Trong một nghiên cứu lâm sàng tiến hành ở người khỏe mạnh, việc dùng kết hợp với clopidogrel không cần thiết phải thay đổi liều của heparin hoặc thay đổi tác dụng đông máu của heparin. Sử dụng đồng thời heparin không ảnh hưởng đến sự ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogrel. Có thể có tương tác dược động học giữa clopidogrel và heparin, dẫn đến làm tăng nguy cơ chảy máu. Vì vậy, sử dụng đồng thời heparin và clopidogrel nên thận trọng.

Thuốc tan huyết khối

Tính an toàn khi dùng đồng thời clopidogrel với các thuốc tan huyết khối chọn lọc hoặc không chọn lọc fibrin và heparin đã được đánh giá ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính. Tỷ lệ chảy máu có ý nghĩa trên lâm sàng tương tự nhau khi các thuốc tan huyết khối và heparin được điều trị đồng thời với aspirin.

NSAIDS

Trong một nghiên cứu lâm sàng được tiến hành ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời clopidogrel và naproxen làm gia tăng xuất huyết đường tiêu hóa ẩn. Tuy nhiên, do thiếu nghiên cứu tương tác với các NSAIDS khác, chưa rõ clopidogrel có làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa với tất cả các NSAIDS hay không. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời NSAIDS bao gồm cả thuốc ức chế COX-2 với clopidogrel.

SSRIs

Vì SSRI ảnh hưởng đến hoạt hóa tiểu cầu và làm tăng nguy cơ chảy máu, sử dụng đồng thời SSRI với clopidogrel nên thận trọng.

Điều trị đồng thời với các thuốc khác

Vì clopidogrel chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa có hoạt tính qua CYP2C19. Sử dụng các thuốc ức chế hoạt động enzym này nguy cơ dẫn đến giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Sự liên quan lâm sàng

✓

của tương tác này là không rõ ràng. Để đề phòng, việc sử dụng đồng thời clopidogrel và các thuốc ức chế CYP2C19 mạnh hoặc vừa nên hạn chế.

Các thuốc ức chế CYP2C19 mạnh hoặc vừa bao gồm: omeprazol và esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin và efavirenz.

Thuốc ức chế bơm proton (PPI)

Omeprazol 80mg dùng mỗi ngày một lần cùng lúc với clopidogrel hoặc cách 12h giữa lần dùng của hai thuốc làm giảm sự tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính xuống 45% (liều nạp khởi đầu) và 40% (liều duy trì). Sự giảm được gắn liền với giảm 39% (liều nạp khởi đầu) và 21% (liều duy trì) của tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Esomeprazol có nguy cơ cho một tương tác tương tự với clopidogrel.

Dữ liệu không đồng nhất về những tác động lâm sàng của tương tác dược động học (PK)/dược lực học (PD) về biến cố tim mạch đã được báo cáo từ cả hai nghiên cứu quan sát và lâm sàng. Để đề phòng, việc sử dụng đồng thời omeprazol hoặc esomeprazol và clopidogrel nên hạn chế.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn được xếp theo phân cấp hệ thống cơ quan và tần số xuất hiện theo quy ước tần số MedDRA:

Rất phổ biến (tần số xuất hiện $\geq 1/10$)

Phổ biến (tần số xuất hiện $\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

Không phổ biến (tần số xuất hiện $\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)

Hiếm gặp (tần số xuất hiện $\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)

Rất hiếm gặp (tần số xuất hiện $< 1/10.000$)

Chưa rõ (các tần số không ước tính được từ các dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi hệ cơ quan, các tác dụng không mong muốn giảm dần về mức độ.

Hệ cơ quan	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp, chưa rõ
Rối loạn về máu và hệ bạch huyết		Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu eosin	Giảm bạch cầu trung tính, bao gồm cả giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng	Ban xuất huyết huyết khối do giảm tiểu cầu (TTP), thiếu máu không tái tạo, giảm toàn thể huyết cầu, chứng mất

				bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng, chứng máu khó đông mắc phải A, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu
Rối loạn hệ thống miễn dịch				Bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn chéo giữa các thienopyridin (ví dụ ticlopidin, prasugrel)
Rối loạn tâm thần				Ảo giác, lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh		Chảy máu nội sọ (một số trường hợp đã có báo cáo tử vong), nhức đầu, cảm giác dị thường, chóng mặt		Rối loạn vị giác
Rối loạn mắt		Chảy máu mắt (kết mạc, mắt, võng mạc)		
Rối loạn tai và mê đạo			Chóng mặt	
Rối loạn mạch máu	Tụ huyết			Xuất huyết nặng, xuất huyết vết phẫu thuật, viêm mạch,

22

				hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Chảy máu cam			Chảy máu đường hô hấp (ho ra máu, xuất huyết trong phổi), co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, viêm phổi tăng bạch cầu eosin
Rối loạn tiêu hóa	Xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu	Loét dạ dày và tá tràng, viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi	Xuất huyết sau màng bụng	Xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết sau màng bụng gây tử vong, viêm tụy, viêm đại tràng (bao gồm cả loét và viêm đại tràng lympho), viêm miệng
Rối loạn gan mật				Suy gan cấp, viêm gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường
Rối loạn da và mô mềm	Bầm tím	Phát ban, ngứa, chảy máu da (ban xuất huyết)		Viêm da bong rộp (hoại tử da nhiễm độc, hội chứng Stevens Johnson, hồng ban đa dạng, ngoại ban mụn mủ toàn

✓

				thân cấp tính (AGEP)), phù mạch, hội chứng quá mẫn do thuốc, hội chứng phát ban do dị ứng thuốc kèm theo tăng bạch cầu eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS), nổi mẩn ban đỏ hoặc tróc vảy, nổi mề đay, bệnh eczema, lichen phẳng
Rối loạn hệ thống sinh sản			Nữ hóa tuyến vú	
Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương				Chảy máu hệ cơ xương (tràn máu khớp), viêm khớp, đau khớp, đau nhức cơ
Rối loạn thận và tiết niệu		Tiểu ra máu		Viêm cầu thận, tăng creatinin máu
Rối loạn hệ thống và tại đường dùng	Chảy máu tại vị trí thủng			Sốt
Thử nghiệm lâm sàng		Kéo dài thời gian máu chảy, giảm bạch cầu		

		trung tính, giảm tiểu cầu		
--	--	------------------------------	--	--

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều sau khi dùng clopidogrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian máu chảy và biến chứng xuất huyết sau này. Nếu có xuất huyết, xem xét có biện pháp điều trị thích hợp.

Không có thuốc giải độc hoạt tính dược lý của clopidogrel. Nếu đúng là thời gian máu chảy bị kéo dài, truyền tiểu cầu có thể đảo ngược tác dụng của clopidogrel.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30⁰C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

SẢN XUẤT TẠI


Saokim Pharma
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAO KIM
KCN Quang Minh, Mê Linh, Hà Nội
Điện thoại: 024.35841216 Fax: 024.35840788

Hà Nội, ngày 04 tháng 12 năm 2017

TL. TỔNG GIÁM ĐỐC
GIÁM ĐỐC NHÀ MÁY



Lê Văn Tú

182

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CHO NGƯỜI BỆNH

RESBATÉ

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC TRƯỚC KHI DÙNG

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ

THÀNH PHẦN

Clopidogrel (dưới dạng clopidogrel bisulfat).....300 mg
Manitol, avicel 102, amidon, plasdon S630, L-HPC, aerosil,
natri stearyl fumarat, opadry® II.....vừa đủ 1 viên

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén tròn bao phim màu hồng, cạnh và thành viên lảnh lặn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 14 viên nén bao phim

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ

- Clopidogrel được chỉ định để phòng huyết khối động mạch:
 - Người lớn bị nhồi máu cơ tim (từ vài ngày đến ít hơn 35 ngày), tai biến mạch máu não (từ 7 ngày đến ít hơn 6 tháng) hoặc có bệnh lý động mạch ngoại biên.
 - Người lớn bị hội chứng mạch vành cấp tính;
 - + Hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q), bao gồm bệnh nhân đặt stent sau can thiệp mạch vành dưới da, kết hợp với aspirin.
 - + Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên, kết hợp với aspirin ở những bệnh nhân thích hợp để điều trị tan huyết khối.
- Phòng ngừa huyết khối động mạch và nghẽn mạch do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ:
Ở những bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ có ít nhất một yếu tố nguy cơ gặp các biến cố tim mạch, không phù hợp điều trị bằng thuốc kháng vitamin K (VKA) ở những người có nguy cơ chảy máu thấp, clopidogrel được chỉ định kết hợp với aspirin để dự phòng huyết khối động mạch và các trường hợp nghẽn mạch do huyết khối, bao gồm cả đột quỵ.

NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG

Thuốc dùng theo đường uống, luôn luôn dùng thuốc theo chỉ dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ.

Người trưởng thành và người lớn tuổi

Clopidogrel được sử dụng liều duy nhất 75mg/ngày

Ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính:

- Hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST chênh lên (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có sóng Q): Điều trị bằng clopidogrel nên bắt đầu bằng một liều 300mg duy nhất và sau đó tiếp tục với liều 75mg/ ngày (kết hợp với aspirin 75mg-325mg mỗi ngày). Vì khi dùng liều kết hợp với aspirin, liều aspirin cao hơn có nguy cơ gây chảy máu nên khuyến cáo liều của aspirin không cao hơn 100mg. Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác lập. Có dữ liệu thực nghiệm lâm sàng sử dụng đến 12 tháng và lợi ích tối đa đã được ghi nhận ở 3 tháng sử dụng.

- Nhồi máu cơ tim cấp tính có đoạn ST chênh lên: Clopidogrel nên được sử dụng 1 liều đơn 75mg hàng ngày, khởi đầu với liều nạp 300mg kết hợp với aspirin có hoặc không có huyết khối. Với bệnh nhân trên 75 tuổi sử dụng clopidogrel không cần liều nạp khởi đầu. Việc điều trị kết hợp nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi các triệu chứng xuất hiện và tiếp tục trong ít nhất 4 tuần. Hiệu quả của việc kết hợp clopidogrel với aspirin ngoài 4 tuần chưa được nghiên cứu.

Ở bệnh nhân bị rung nhĩ, clopidogrel nên dùng với liều đơn 75 mg hàng ngày kết hợp với Aspirin (75-100mg mỗi ngày) ngay từ đầu.

Bệnh nhân nhi

Clopidogrel không nên sử dụng cho trẻ em vì những lo ngại về hiệu quả.

Bệnh nhân suy thận

Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở những bệnh nhân suy thận.

Bệnh nhân suy gan

Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở những bệnh nhân có bệnh gan trung bình có thể có thể tạng chảy máu.

KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY

- Bạn bị dị ứng với clopidogrel hoặc bất kì thành phần nào của thuốc.
- Bạn bị suy gan nặng.
- Bạn đang có bệnh lý xuất huyết như loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết nội sọ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Giống như tất cả các loại thuốc, thuốc có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn, mặc dù không phải tất cả đều gặp phải.

Liên lạc với bác sĩ của bạn ngay lập tức nếu bạn gặp phải:

- Sốt, dấu hiệu của nhiễm trùng hoặc rất mệt mỏi. Đây có thể là do giảm một số tế bào máu hiếm gặp.
- Dấu hiệu của các vấn đề về gan như vàng da và / hoặc mắt (bệnh vàng da), có hoặc không liên quan đến chảy máu xuất hiện dưới da như chấm đỏ như đầu kim, và / hoặc lú lẫn.
- Sưng ở miệng hoặc rối loạn da như phát ban và ngứa, mụn nước của da. Đây có thể là dấu hiệu của một phản ứng dị ứng.

Các tác dụng phụ thường gặp nhất của Clopidogrel được báo cáo là xuất huyết. Xuất huyết có thể xảy ra ở dạ dày hoặc ruột, bầm tím, tụ máu (chảy máu bất thường hoặc bầm tím dưới da), chảy máu mũi, máu trong nước tiểu. Trong một số ít trường hợp, xuất huyết trong mắt, bên trong đầu, phổi hoặc các khớp cũng đã được ghi nhận.

Nếu bạn bị thương, bạn có thể mất nhiều thời gian hơn bình thường để cầm máu. Điều này liên quan đến thuốc, vì thuốc ngăn cản khả năng tạo cục máu đông. Đối với vết cắt nhỏ và vết thương ví dụ, đứt tay, cạo râu, điều này không đáng quan tâm lắm.

Tuy nhiên, nếu bạn bị chảy máu nhiều, bạn nên liên hệ với bác sĩ của bạn.

Tác dụng không mong muốn khác bao gồm:

Tác dụng không mong muốn phổ biến (có thể ảnh hưởng đến 1 trong số 10 người): tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu hoặc ợ nóng.

Tác dụng không mong muốn không phổ biến (có thể ảnh hưởng đến 1 trong 100 người): Nhức đầu, viêm loét dạ dày, nôn, buồn nôn, táo bón, đầy hơi, phát ban, ngứa, chóng mặt, cảm giác ngứa ran và tê bì.

Tác dụng không mong muốn hiếm gặp (có thể ảnh hưởng đến 1 trong 1000 người): chóng mặt, ngực to ở nam giới.

Tác dụng không mong muốn rất hiếm gặp (có thể ảnh hưởng đến 1 trong 10.000 người): Bệnh vàng da; đau bụng có hoặc không có đau lưng; sốt, khó thở đôi khi kết hợp với ho; phản ứng dị ứng; sưng trong miệng; phong giộp da; dị ứng da; đau miệng (viêm miệng); giảm huyết áp; lú lẫn; ảo giác; đau khớp; đau cơ; thay đổi hương vị của thực phẩm.

Ngoài ra, có thể làm thay đổi một số kết quả xét nghiệm máu hoặc nước tiểu của bạn.

Khi bạn gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn nào, bao gồm cả những tác dụng không mong muốn không có trong tờ hướng dẫn sử dụng này, hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn hoặc bạn có thể báo cáo tác dụng không mong muốn của thuốc tới **Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc**:

- Địa chỉ: Trường đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội
- Fax: 024.3.9335642
- Điện thoại: 024.3.9335618
- Website: <http://canhgiacduoc.org.vn>
- Email: di.pvcenter@gmail.com

Các thông tin mà bạn cung cấp sẽ đóng góp vào việc sử dụng an toàn thuốc Resbaté.

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY

Resbaté có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Hãy cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn nếu bạn đang dùng, hoặc gần đây có dùng bất kỳ một loại thuốc khác, bao gồm cả thuốc không kê đơn. Một số loại thuốc khác có thể ảnh hưởng đến **Resbaté** hoặc ngược lại. Đặc biệt nên nói với bác sĩ của bạn nếu bạn đang dùng các sau:

- Thuốc có nguy cơ làm tăng chảy máu như:
 - Thuốc chống đông đường uống, thuốc được sử dụng để làm giảm đông máu.
 - Thuốc chống viêm không steroid, thường được sử dụng để điều trị các chứng đau và/hoặc viêm cơ hoặc khớp.
 - Heparin hoặc bất kỳ loại thuốc tiêm khác sử dụng để chống đông máu.
 - Ticlopidine, thuốc kháng tiểu cầu khác.
 - Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (bao gồm nhưng không giới hạn fluoxetine hoặc fluvoxamine), thuốc thường được sử dụng để điều trị trầm cảm.
- Omeprazole hoặc esomeprazole, thuốc điều trị rối loạn dạ dày.
- Fluconazole hoặc voriconazole, thuốc điều trị nấm.
- Efavirenz, một loại thuốc để điều trị nhiễm HIV.
- Carbamazepine, một loại thuốc điều trị một số dạng bệnh động kinh
- Moclobemide, thuốc điều trị trầm cảm
- Repaglinide, thuốc điều trị bệnh tiểu đường.
- Paclitaxel, thuốc điều trị bệnh ung thư.

Nếu bạn đã bị đau ngực nặng (đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim), bạn sẽ được bác sĩ kê clopidogrel kết hợp với acid acetylsalicylic, một chất có trong nhiều loại thuốc dùng để giảm đau và hạ sốt. Thỉnh thoảng sử dụng acid acetylsalicylic (không quá 1.000 mg trong 24 giờ) thường không gây ra một vấn đề gì, nhưng khi sử dụng kéo dài nên trao đổi với bác sĩ của bạn.

CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC

- Cố gắng sử dụng đúng liều của thuốc.
- Nếu quên 1 liều:

+ Chưa quá 12 giờ: bệnh nhân nên uống ngay sau khi nhớ ra và uống liều tiếp theo theo lịch trình bình thường.

+ Nếu quá 12 giờ: bệnh nhân bỏ qua liều đã quên và uống liều tiếp theo theo lịch trình và không dùng liều gấp đôi.

CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO:

Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Quá liều sau khi dùng clopidogrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian máu chảy và biến chứng chảy máu sau này.

CẦN LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO

Nếu vô tình uống quá nhiều thuốc, liên lạc với bác sĩ của bạn hoặc bệnh viện gần nhất vì thuốc làm tăng nguy cơ chảy máu.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

- Nếu bạn đang có các vấn đề đề cập dưới đây, bạn nên nói với bác sĩ trước khi dùng **Resbaté**:
 - * Nếu bạn có nguy cơ chảy máu như:
 - Bạn đang có nguy cơ chảy máu trong (như loét dạ dày).
 - Bạn có rối loạn máu mà làm cho bạn dễ bị chảy máu trong (chảy máu bên trong mô bất kỳ, bộ phận hoặc các khớp của cơ thể).
 - Một chấn thương nghiêm trọng vừa xảy ra.
 - Một phẫu thuật vừa tiến hành (bao gồm cả nha khoa)
 - Một kế hoạch phẫu thuật (bao gồm cả răng) trong vòng bảy ngày tới.
 - * Nếu bạn có một cục máu đông trong động mạch của não (đột quỵ) vừa xảy ra trong vòng bảy ngày qua.
 - * Nếu bạn có bệnh thận hoặc bệnh gan.
 - * Nếu bạn đã bị dị ứng hoặc phản ứng với bất kỳ loại thuốc nào dùng để điều trị bệnh của bạn.
- Trong khi bạn đang dùng **Resbaté**:
 - Bạn nên nói với bác sĩ của bạn nếu bạn có kế hoạch phẫu thuật (bao gồm cả răng).
 - Bạn cũng nên nói với bác sĩ của bạn ngay lập tức nếu bạn phát hiện một bệnh (còn được gọi là Ban xuất huyết huyết khối do giảm tiểu cầu hoặc TTP) bao gồm sốt và bầm tím dưới da có thể là vết chấm đỏ như đầu kim, có hoặc không có mề mòi không rõ nguyên nhân, lú lẩn, vàng da hoặc mắt (bệnh vàng da).
 - Nếu bạn bị thương, bạn có thể mất nhiều thời gian hơn bình thường để cầm máu. Điều này liên quan đến thuốc, vì thuốc ngăn cản khả năng tạo cục máu đông. Đối với vết cắt nhỏ và vết thương ví dụ, đứt tay, cạo râu, điều này không đáng quan tâm lắm. Tuy nhiên, nếu bạn bị chảy máu nhiều, bạn nên liên hệ với bác sĩ của bạn.
 - Bác sĩ có thể yêu cầu bạn làm các xét nghiệm máu.

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu lâm sàng về sự tiếp xúc của clopidogrel khi mang thai, nên không sử dụng clopidogrel trong thai kì như một biện pháp phòng ngừa.

Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến thai kỳ, sự phát triển của phôi/bào thai, quá trình sinh hoặc sự phát triển sau khi sinh.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ clopidogrel có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy sự đào thải của clopidogrel vào sữa mẹ. Để phòng ngừa, không nên cho con bú khi điều trị với clopidogrel.

Khả năng sinh sản

Clopidogrel không làm thay đổi khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật.

Người lái xe và vận hành máy móc

Clopidogrel không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ, DƯỢC SĨ

Hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp một trong các trường hợp sau:

- Sốt, dấu hiệu của nhiễm trùng hoặc rất mệt mỏi. Đây có thể là do giảm một số tế bào máu hiểm gặp.
- Dấu hiệu của các vấn đề về gan như vàng da và/hoặc mắt (bệnh vàng da), có hoặc không liên quan đến chảy máu xuất hiện dưới da như chấm đỏ như đầu kim, và/hoặc lú lẫn.
- Sưng ở miệng hoặc rối loạn da như phát ban và ngứa, mụn nước của da. Đây có thể là dấu hiệu của một phản ứng dị ứng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Không dùng quá thời hạn ghi trên bao bì.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC SẢN XUẤT TẠI:



Saokim Pharma

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAO KIM

KCN Quang Minh, Mê Linh, Hà Nội

Điện thoại: 024.35841216 Fax: 024.35840788

Hà Nội, ngày 19 tháng 12 năm 2017

**TL. TỔNG GIÁM ĐỐC
GIÁM ĐỐC NHÀ MÁY**



Lê Văn Tú



**TUQ. CỤC TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG**

Nguyễn Huy Hùng

12