

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 04/03/2014

MEGA



VN Visa No



Rx Prescription Drug

RIDLOR
Clopidogrel Tablets 75mg



Pharmacode 1125

Batch No : 0100065
Mfg. Date : 01/2010
Exp. Date : 12/2012

Batch No :
Mfg. Date :
Exp. Date :

3 x 10 Tablets



Rx Prescription Drug

RIDLOR
Clopidogrel Tablets 75mg

RIDLOR
Clopidogrel Tablets 75mg
3 x 10 Tablets

RIDLOR
Clopidogrel Tablets 75mg

Each film coated tablet contains:

Clopidogrel Besylate 112.1 mg
Equivalent to Clopidogrel 75 mg

Product specifications: Manufacturer
Indication, Dosage, Contraindication,
Side effects (see enclosed leaflet)

- Keep out of reach of children
- Protect from light and moisture
- Store below 30°C in a dry place

Read the instructions carefully before use.
Do not exceed prescribed dose

Rx Thuốc bán theo đơn
RIDLOR

Với nên bao bì: Hộp 3 vỉ x 10 viên. Mỗi vỉ chứa Clopidogrel Besylate tương đương với Clopidogrel 75 mg. Định liều dùng. Cách dùng. Chống chỉ định và các tương tác. Xem kỹ hướng dẫn sử dụng. Bảo quản dưới 30°C ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng. Số lô SX, NSX và HD. Xem Batch No., Mfg. Date và Exp. Date trên bao bì.
Sản xuất bởi: PHARMATHEN S.A.
6, Dervenakion, 15351 Pallini Attiki Hy Lạp.
Đã xa tâm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
SDK.
Nhà nhập khẩu.
Địa chỉ:

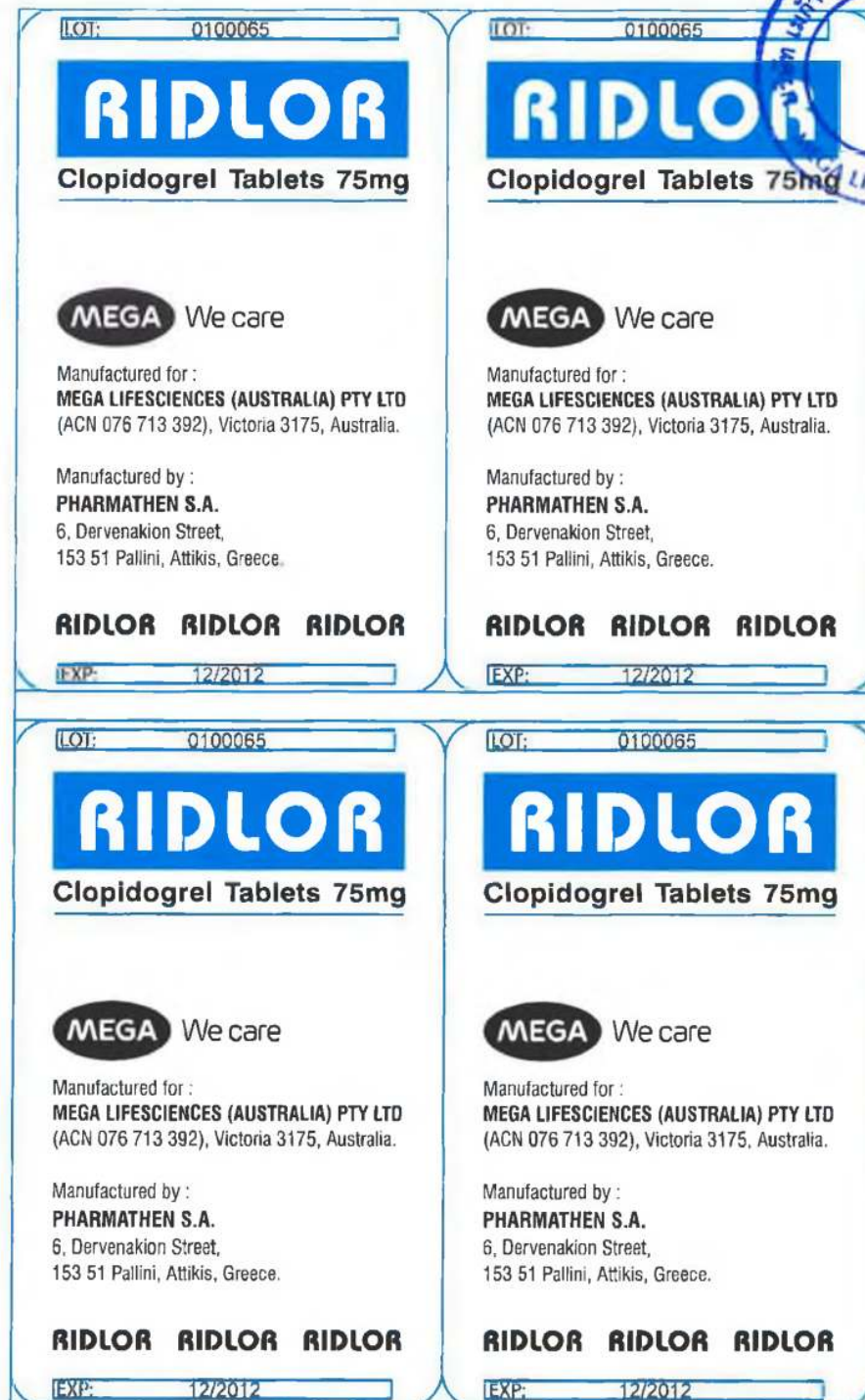
Manufactured for :
MEGA LIFESCIENCES (AUSTRALIA) PTY LTD
(ACN 076 713 392), Victoria 3175, Australia

Manufactured by :
PHARMATHEN S.A.
6, Dervenakion Street,
153 51 Pallini, Attikis, Greece.



Carton Size L X B X H = 100mm x 52mm x 26mm

100mm



THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Clopidogel besylate

112.1 mg

Tương đương với Clopidogrel

75 mg

Tà dược: Microcrystalline cellulose, Mannitol, Hydroxypropylcellulose, Crospovidone, Citric acid monohydrate, Macrogol 6000, Stearic acid, Talc, Opadry II Pink.**DƯỢC LỰC HỌC:**

Clopidogel là một tiền dược, một trong các chất chuyển hóa của nó là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogel được chuyển hóa bởi men CYP450 nhằm tạo ra chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu. Chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogel ức chế chọn lọc sự gắn kết adenosine diphosphate (ADP) vào thụ thể tiểu cầu P2Y₁₂ của nó và ADP tiếp theo.

Vì chất chuyển hóa có hoạt tính được hình thành do men CYP450, vài men này có nhiều dạng hay dễ bị ức chế bởi các thuốc khác, không phải tất cả bệnh nhân sẽ có được sự ức chế tiểu cầu đủ.

Liều 75mg lặp lại mỗi ngày mang lại hiệu quả ức chế tiểu cầu do ADP đáng kể từ ngày đầu tiên, hiệu quả này tăng dần và đạt đến trạng thái ổn định giữa ngày thứ 3 và ngày thứ 7. Ở giai đoạn ổn định, nồng độ ức chế trung bình quan sát được với liều 75mg mỗi ngày là giữa 40% và 60%. Kết tập tiểu cầu và giai đoạn chảy máu dần dần trở về các giá trị ban đầu, nói chung trong khoảng 5 ngày sau khi ngừng điều trị.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:**Hấp thu**

Sau khi uống liều đơn và liều lặp lại 75mg mỗi ngày, clopidogel nhanh chóng được hấp thu. Nồng độ huyết tương đỉnh trung bình của Clopidogel không đổi (khoảng 2.2-2.5 ng/ml sau khi uống liều đơn 75mg) xảy ra khoảng 45 phút sau khi uống thuốc. Sự hấp thu tối thiểu là 50%, dựa trên sự bài tiết qua nước tiểu của các chất chuyển hóa của clopidogel.

Ảnh hưởng của thức ăn

Hiện tại chưa được biết đến ảnh hưởng của thức ăn trên sinh khả dụng của hợp chất gốc hay chất chuyển hóa hoạt tính.

Phân bố

Clopidogel và chất chuyển hóa chính không có hoạt tính đang lưu hành gắn kết thuận nghịch với các protein huyết thanh của người (theo thứ tự 94% và 98%). Việc gắn kết *In vitro* là không bão hòa lên đến nồng độ 100mcg/ml.

Chuyển hóa

Clopidogel được chuyển hóa ở gan. *In vitro* và *in vivo*, clopidogel được chuyển hóa theo 2 con đường chính: qua trung gian các men esterase và dẫn đến việc thủy phân thành dẫn xuất acid carboxylic bất hoạt (85% chất chuyển hóa lưu hành) và qua trung gian các men cytochrome P450.

ĐẦU TIÊN, cytochrome oxy hóa clopidogel thành chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogel. Sự chuyển hóa tiếp theo của chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogel dẫn đến việc hình thành chất chuyển hóa hoạt tính, 1 dẫn xuất thiol của clopidogel. *In vitro*, đường chuyển hóa này qua trung gian men CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 và CYP2B6. Chất chuyển hóa thiol hoạt tính, được phân lập *In vitro*, gắn kết nhanh chóng và bất thuận nghịch vào thụ thể tiểu cầu, do đó ức chế kết tập tiểu cầu.

Thời trừ

Sau liều uống có gắn C₁₄ ở người, khoảng 50% tổng liều có tính phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu và khoảng 46% qua phân 5 ngày sau khi uống thuốc. Sau liều đơn 75mg dạng uống, clopidogel có thời gian bán hủy khoảng 6 giờ. Thời gian bán hủy của acid chuyển hóa bất hoạt là 8 giờ sau liều đơn và liều lặp lại. Sự gắn kết hiệp biến vào tiểu cầu chiếm 2% chất phóng xạ với thời gian bán hủy 11 ngày. Trong huyết thanh và nước tiểu, cũng thấy có dạng glucuronide của acid carboxylic.

CHỈ ĐỊNH:

Clopidogel được chỉ định nhằm ngăn ngừa tai biến đông máu ở:

Bệnh nhân nhồi máu cơ tim (từ sau 1 vài ngày đến trước 35 ngày), đột quỵ thoáng qua (từ 7 ngày đến trước 6 tháng) hay bệnh động mạch ngoại biên đã được thành lập.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

- Người lớn tuổi và người trưởng thành
Nên dùng liều đơn 75mg clopidogel mỗi ngày có kèm hay không kèm theo thức ăn
- Dược lý di truyền
Tình trạng chuyển hóa kém CYP2C19 liên quan đến sự đáp ứng kém với clopidogel. Chưa xác định được liều tối ưu cho những người chuyển hóa kém
- Bệnh nhân nhi
Độ an toàn và hiệu quả của clopidogel ở trẻ em và thanh thiếu niên vẫn chưa được xác định
- Suy thận
Còn ít kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân suy thận
- Suy gan
Còn ít kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân suy gan trung bình có chảy máu tạng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Việc dùng RIDLOR được chống chỉ định trong các trường hợp sau:

- Quá mẫn với hoạt chất của thuốc hay bất cứ thành phần nào của thuốc
- Chảy máu bệnh lý chủ động như loét tiêu hóa hay xuất huyết nội sọ
- Suy gan nặng.



LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG:

Các rối loạn chảy máu và huyết học

Do nguy cơ chảy máu và các tương tác ngoại ý về huyết học, nên nhanh chóng xem xét việc xác định đếm tế bào máu và/hoặc các thử nghiệm thích hợp khác khi các triệu chứng lâm sàng cho thấy việc chảy máu xuất hiện trong quá trình điều trị. Như các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác, nên thận trọng khi sử dụng clopidogel ở các bệnh nhân có nguy cơ tăng chảy máu do chấn thương, giải phẫu hay các điều kiện bệnh lý khác và ở các bệnh nhân đang điều trị với ASA, heparin, thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa hay các kháng viêm non-steroid (NSAID), bao gồm ức chế cox-2. Bệnh nhân nên theo dõi cẩn thận bất kỳ dấu hiệu chảy máu nào, bao gồm hiện tượng chảy máu bị che lấp, đặc biệt suốt những tuần điều trị đầu tiên và/hoặc sau các tiến trình can thiệp hay giải phẫu tim. Không khuyến cáo việc dùng kèm clopidogel và các thuốc kháng đông dạng uống vì gây tăng mức độ chảy máu. Nếu bệnh nhân sắp trải qua phẫu thuật chọn lọc và hiệu quả kháng đông tạm thời không cần thiết, nên ngừng clopidogel 7 ngày trước khi phẫu thuật. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ hay nha sĩ là họ có đang dùng clopidogel trước khi giải phẫu và trước khi dùng thêm thuốc mới nào. Clopidogel kéo dài thời gian chảy máu và nên dùng thận trọng ở các bệnh nhân có vết thương có khả năng chảy máu (đặc biệt tiêu hóa và nội nhãn)

Nên dặn bệnh nhân khi dùng clopidogel (riêng lẻ hay kết hợp với ASA), có thể thời gian chảy máu lâu hơn bình thường và bệnh nhân nên báo cáo bất kỳ tình trạng chảy máu nào (vị trí hay thời gian) cho bác sĩ điều trị biết

Chứng huyết khối giảm tiểu cầu ban xuất huyết (TTP)

Chứng huyết khối giảm tiểu cầu ban xuất huyết được báo cáo là rất hiếm sau khi dùng clopidogel, thỉnh thoảng sau thời gian ngắn dùng thuốc. Chứng giảm tiểu cầu và bệnh lý thiếu máu tan huyết vì mạch có liên quan đến hoặc kết quả về thần kinh, suy giảm chức năng thận hay sốt. Tình trạng TTP có khả năng gây tử vong đòi hỏi việc điều trị nhanh chóng, bao gồm cả trích huyết tương

Đột quỵ thoáng qua gần đây

Do thiếu dữ kiện nên không khuyến cáo dùng clopidogel suốt 7 ngày đầu sau cơ đột quỵ thoáng qua cấp

Handwritten notes and stamps on the right margin, including a blue circular stamp with the word "LAW" and a red stamp with the word "REGA".

Cytochrome C450 2C19 (CYP2C19)

Được lý di truyền: dựa trên dữ liệu nghiên cứu, bệnh nhân giảm chức năng CYP2C19 di truyền có sự phơi nhiễm hệ thống thấp hơn đối với chất chuyển hóa hoạt tính của clopidogrel và làm giảm bớt hiệu quả kháng tiểu cầu và nói chung cho thấy tỉ lệ biến cố tim mạch cao hơn sau nhồi máu cơ tim hơn so với bệnh nhân có chức năng CYP2C19 bình thường

Do clopidogrel được chuyển hóa thành hoạt chất có hoạt tính 1 phần do men CYP2C19 nên việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt động của men này sẽ dẫn đến việc giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Sự tương ứng lâm sàng của tương tác này là chưa chắc chắn. Việc dùng kèm các thuốc ức chế men CYP2C19 nên được hạn chế

Suy thận

Kinh nghiệm điều trị với clopidogrel ở các bệnh nhân suy thận còn hạn chế. Do đó nên thận trọng khi dùng clopidogrel ở các bệnh nhân này

Suy gan

Kinh nghiệm điều trị với clopidogrel ở các bệnh nhân suy gan có nguy cơ xuất huyết tạng còn hạn chế. Do đó nên thận trọng khi dùng clopidogrel ở các bệnh nhân này.

TÁC DỤNG PHỤ

Các tác dụng ngoại ý xảy ra hoặc trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc được báo cáo tự phát sẽ được trình bày trong bảng dưới đây. Tần suất các tác dụng ngoại ý này được xác định bằng cách sử dụng quy ước sau: thường gặp (1/100 đến <1/10), ít gặp (1/1000 đến <1/100), hiếm (1/10,000 đến <1/1000), rất hiếm (<1/10,000). Trong mỗi hệ thống cơ quan, tác dụng ngoại ý được trình bày theo thứ tự độ nghiêm trọng giảm dần

Các rối loạn hệ thống bạch huyết và máu

Ít gặp-chứng giảm tiểu cầu, chứng giảm bạch cầu, chứng giảm bạch cầu ưa eosin

Hiếm-chứng giảm bạch cầu trung tính, bao gồm giảm bạch cầu trung tính nặng

Rất hiếm-chứng huyết khối giảm tiểu cầu ban xuất huyết (TTP), thiếu máu bất sản, giảm toàn thể huyết cầu, chứng mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính nặng, chứng giảm bạch cầu hạt, thiếu máu

Rối loạn hệ thần kinh

Ít gặp-xuất huyết nội sọ (bao gồm các trường hợp được báo cáo trong kết quả tử vong), nhức đầu, cảm giác khác thường, mệt mỏi

Rất hiếm-rối loạn vị giác

Rối loạn tai & tai trong

Hiếm-chóng mặt

Rối loạn thị giác

Ít gặp-xuất huyết mắt (màng kết, mắt, võng mạc)

Rối loạn mạch máu

Thường gặp-ô tỵ huyết

Rất hiếm-xuất huyết nghiêm trọng, xuất huyết vết thương hở, viêm mạch, tụt huyết áp

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Thường gặp-chảy máu cam

Rất hiếm-xuất huyết ống hô hấp (ho ra máu, xuất huyết phổi), co thắt cuống phổi, viêm mô kẽ phổi

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp-xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu

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

Hiếm-xuất huyết sau phúc mạc

Rất hiếm-xuất huyết tiêu hóa & xuất huyết sau phúc mạc với kết quả tử vong, viêm tụy, viêm ruột kết (bao gồm viêm ruột kết gây loét hay viêm đại tràng lympho bào)

Rối loạn gan-mật

Rất hiếm-suy gan cấp, viêm gan, kiểm tra chức năng gan bất thường

Rối loạn da & mô dưới da

Thường gặp-thâm tím

Ít gặp-nổi mẩn, ngứa, xuất huyết dưới da (ban xuất huyết)

Rất hiếm-viêm da bóng giộp (hoại tử biểu bì độc, hội chứng Stevens Johnson, ban đỏ đa dạng), phù, ban đỏ, mề đay, chàm, liken phẳng

Rối loạn thận niệu

Ít gặp-huyết niệu

Rất hiếm-viêm cầu thận, tăng creatinine huyết.

Các rối loạn nói chung & các điều kiện ở vị trí can thiệp

Thường gặp- xuất huyết ở vị trí chích

Rất hiếm-sốt

Xem xét thêm

Ít gặp-thời gian chảy máu kéo dài, đếm bạch cầu trung tính giảm, đếm tiểu cầu giảm.

Thông báo cho Bác sĩ các tác dụng phụ gặp phải khi sử dụng thuốc

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Do chưa có chứng cứ lâm sàng trên sự phơi nhiễm với clopidogel suốt thai kỳ nên không khuyến khích dùng clopidogel suốt thai kỳ

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ rõ trực tiếp và gián tiếp ảnh hưởng có hại đến sự mang thai, sự phát triển phôi/bào thai, sự sinh đẻ hay sự phát triển của thai nhi

Chưa có bằng chứng liệu clopidogel có bài tiết qua sữa mẹ ở người hay không. Nghiên cứu trên động vật cho thấy có sự bài tiết clopidogel qua sữa mẹ. Để đề phòng, không nên cho con bú trong suốt thời gian dùng clopidogel.

TÁC DỤNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Clopidogel không ảnh hưởng hay ảnh hưởng không đáng kể trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc kháng đông dạng uống: không khuyến cáo việc dùng kèm clopidogel với các thuốc kháng đông dạng uống do làm tăng mức độ chảy máu.

Thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa: nên thận trọng khi dùng kèm clopidogel với các thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa

Acetylsalicylat (ASA): ASA không bổ sung việc ức chế tác dụng kết tập tiểu cầu do ADP qua trung gian clopidogel. Tuy nhiên, việc dùng kèm 500mg ASA 2 lần mỗi ngày trong 1 ngày không gây tăng đáng kể việc kéo dài thời gian chảy máu do dùng clopidogel. Tương tác được lực có thể xảy ra giữa clopidogel và ASA, dẫn đến việc tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, nên cẩn thận khi dùng kèm các thuốc này. Tuy nhiên, clopidogel và ASA có thể dùng kèm đến 1 năm

Heparin: Một nghiên cứu lâm sàng thực hiện ở người khỏe mạnh, clopidogel không tác động bổ sung lên liều heparin hay thay đổi tác dụng của heparin lên sự đông máu. Việc dùng kèm heparin không ảnh hưởng lên tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của clopidogel. Một tương tác được lực có thể xảy ra giữa clopidogel và ASA, dẫn đến việc tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, nên cẩn thận khi dùng kèm các thuốc này.

Thuốc gây tan huyết khối: sự an toàn khi sử dụng kèm clopidogel, fibrin hay các thuốc gây tan huyết đặc trưng không phải fibrin và các heparin được đánh giá ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp. Tần suất chảy máu nghiêm trọng về lâm sàng tương tự với tần suất quan sát được khi dùng kèm các thuốc gây tan huyết khối và heparin với ASA

NSAID: Một nghiên cứu lâm sàng thực hiện ở người khỏe mạnh, việc dùng kèm clopidogel với naproxen gây tăng xuất huyết tiêu hóa bị che lấp. Tuy nhiên, do thiếu các nghiên cứu tương tác với các NSAID khác nên hiện tại vẫn chưa rõ có việc tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa với tất cả các NSAID. Do đó, nên thận trọng khi dùng kèm NSAID bao gồm ức chế cox-2 và clopidogel

Điều trị kèm theo khác: Do clopidogel được chuyển hóa thành hoạt chất có hoạt tính một phần do men CYP2C19 nên việc sử dụng các thuốc ức chế hoạt động của men này sẽ dẫn đến việc giảm

nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Sự tương ứng lâm sàng của tương tác này là chưa chắc chắn. Việc dùng kèm các thuốc ức chế men CYP2C19 nên được hạn chế. Các thuốc ức chế CYP2C19 bao gồm omeprazole và esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine và cloramphenicol.

Các dữ liệu không nhất quán về các ý nghĩa lâm sàng của tương tác được động/dược lực này dưới dạng biến cố tim mạch lớn đã được báo cáo từ cả nghiên cứu quan sát lẫn nghiên cứu lâm sàng. Việc dùng kèm omeprazole và esomeprazole nên được cảnh báo hạn chế. Chưa có dữ liệu kết luận về tương tác được động của clopidogrel và các PPI khác.

Không có chứng cứ các thuốc khác làm giảm acid dạ dày như chẹn H₂ (ngoại trừ cimetidine là 2 1 ức chế CYP2C19) hay kháng acid tương tác với tác động chống kết tập tiểu cầu của clopidogrel.

Các thuốc khác:

Một số nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện với clopidogrel và các thuốc dùng kèm khác nhằm xem xét khả năng tương tác dược lực và dược động. Không quan sát thấy tương tác dược lực đáng kể về mặt lâm sàng khi dùng kèm clopidogrel với atenolol, nifedipine hay cả 2.

Hơn nữa, hoạt động dược lực của clopidogrel không bị ảnh hưởng đáng kể bởi việc dùng kèm phenobarbital hay oestrogen.

Dữ liệu từ các nghiên cứu trên vi lập thể gan người cho thấy chất chuyển hóa acid carboxylic của clopidogrel có thể ức chế hoạt động của cytochrome P450 2C19. Điều này có khả năng dẫn đến việc tăng nồng độ huyết tương của các thuốc như phenytoin và tolbutamide và các NSAID do men cytochrome 450 2C19 chuyển hóa. Dữ liệu từ nghiên cứu CAPRIE cho thấy phenytoin và tolbutamide có thể sử dụng an toàn với clopidogrel.

Ngoại trừ các thông tin tương tác thuốc đặc biệt ở trên, các nghiên cứu tương tác với clopidogrel và một số thuốc nói chung được dùng ở các bệnh nhân mắc chứng huyết khối động mạch chưa thể hiện. Tuy nhiên, các bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng với clopidogrel nhận các thuốc điều trị kèm theo khác nhau như lợi tiểu, chẹn beta, chẹn kênh Calci, thuốc điều trị cholesterol máu, thuốc giãn vành, thuốc điều trị đái tháo đường (bao gồm insulin), thuốc chống động kinh và thuốc đối vận GPIIb/IIIa sẽ không có tương tác thuốc nghiêm trọng.

QUÁ LIỀU VÀ ĐIỀU TRỊ

Quá liều do dùng clopidogrel có thể dẫn đến tình trạng thời gian chảy máu kéo dài và biến chứng chảy máu tiếp theo. Cần nhắc điều trị thích hợp nếu quan sát thấy có tình trạng chảy máu.

Không có thuốc giải độc đối với hoạt tính dược lý của clopidogrel. Nếu cần can thiệp đối với tình trạng kéo dài thời gian chảy máu, việc truyền tiểu cầu có thể làm đảo ngược tác dụng của clopidogrel.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C ở nơi khô mát, tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐÓNG GÓI: vì 10 viên, hộp 3 vì.

LƯU Ý:

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Không dùng quá liều chỉ định.
- Để xa tầm tay trẻ em.
- Thuốc bán theo đơn.

SẢN XUẤT CHO:

MEGA LIFESCIENCES (AUSTRALIA) PTY. LTD.

Victoria 3175, Úc

Bởi: PHARMATHEN S.A.

6, Dervenakion, 15351 Pallini Attiki, Hy Lạp.

PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Văn Thanh