

**GIẤY XÁC NHẬN
NỘI DUNG THÔNG TIN THUỐC**

Tên Cơ quan xác nhận: **Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế**

Xác nhận nội dung thông tin thuốc:

STT	Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành
1	Pletaal	VN-20590-17
2		

Đơn đề nghị số: 20/OVRO

Tên cơ sở đề nghị xác nhận: VPDD Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.

Địa chỉ: 201-203 đường Cách Mạng Tháng Tám, P.4, Q.3, TP. HCM

Hình thức thông tin thuốc: Tài liệu thông tin thuốc

Số giấy xác nhận: 0352/2017/XNTT/QLD

Hà Nội, ngày 23 tháng 10 năm 2017

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Tất Đạt



PLETAAL®
(cilostazol)



- Điều trị các triệu chứng thiếu máu cục bộ bao gồm loét, đau và lạnh các chi trong chứng nghẽn tắc động mạch mãn tính.
- Cải thiện khoảng cách đi bộ tối đa và khoảng cách đi bộ không đau ở bệnh nhân mắc chứng đau cách hồi mà không đau lúc nghỉ và không có hoại tử tổ chức ngoại biên (Bệnh lý mạch máu ngoại biên, Fontaine giai đoạn II)
- Phòng ngừa nhồi máu não tái phát (ngoại trừ nghẽn mạch não do tim)

THÔNG TIN KÊ TOA

THÀNH PHẦN: PLETAAL tablets 50, 100 mg, mỗi viên có chứa 50, 100 mg cilostazol

CHỈ ĐỊNH: Điều trị các triệu chứng thiếu máu cục bộ bao gồm loét, đau và lạnh các chi trong chứng nghẽn tắc động mạch mãn tính. Phòng ngừa nhồi máu não tái phát (ngoại trừ nghẽn mạch não do tim). Cải thiện khoảng cách đi bộ tối đa và khoảng cách đi bộ không đau ở bệnh nhân mắc chứng đau cách hồi mà không đau lúc nghỉ và không có hoại tử tổ chức ngoại biên (Bệnh lý mạch máu ngoại biên, Fontaine giai đoạn II). **Thận trọng:** Hiệu quả của Pletaal tablets trên nhồi máu não chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị nhồi máu não không triệu chứng

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG: Liều thường dùng cho người lớn của Pletaal tablets là 100 mg cilostazol, 2 lần/ngày, bằng đường uống. Thuốc được uống ít nhất 30 phút trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn bữa sáng và bữa tối. Khi dùng thuốc với thức ăn, nồng độ tối đa trong máu (Cmax) tăng lên, điều này có thể liên quan tới việc tăng tần suất gặp phải các tác dụng không mong muốn.

Cần trọng khi sử dụng thuốc cho chỉ định đau cách hồi: Cilostazol nên được điều trị khởi đầu bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị đau cách hồi. Bác sĩ nên đánh giá lại bệnh nhân sau 3 tháng để quyết định ngừng sử dụng cilostazol nếu không đáp ứng hoặc không cải thiện được triệu chứng. Bệnh nhân điều trị bằng cilostazol cần tiếp tục liệu pháp thay đổi lối sống (bỏ hút thuốc lá và phải tập luyện thể lực), can thiệp bằng thuốc (như thuốc hạ lipid máu và chống kết tập tiểu cầu) để giảm tai biến tim mạch. Cilostazol không thay thế cho các liệu pháp này. **Bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế enzyme CYP3A4 và CYP2C19:** Cần nhắc giảm liều xuống 50 mg hai lần mỗi ngày đối với bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, ví dụ như một số thuốc thuộc nhóm macrolid, các thuốc kháng nấm nhóm azol,

các thuốc ức chế protease, hoặc các thuốc ức chế mạnh CYP2C19 như omeprazol.

Bệnh nhân cao tuổi: Không có yêu cầu đặc biệt đối với liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân trẻ em: Chưa biết rõ tính an toàn và hiệu quả sử dụng trên bệnh nhân trẻ em.

Bệnh nhân suy thận: Không cần thiết điều chỉnh liều với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 25 ml/phút. Không chỉ định cilostazol với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 25 ml/phút.

Bệnh nhân suy gan: Không cần thiết điều chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy gan nhẹ. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan trung bình và nặng. Do thuốc được chuyển hóa rộng rãi bởi các enzym gan nên chống chỉ định cilostazol đối với bệnh nhân suy gan trung bình và nặng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH (Chống chỉ định dùng Pletaal cho những bệnh nhân sau đây): Mẫn cảm với cilostazol hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc. Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút). Suy tim xung huyết. Phụ nữ có thai. Người bệnh có khuynh hướng dễ chảy máu (như loét dạ dày tiến triển, xuất huyết não (trong vòng 6 tháng), bệnh vồng mạc tăng sinh do dài tháo đường, tăng huyết áp không được kiểm soát tốt). Người bệnh có tiền sử nhịp nhanh thất, rung thất hoặc ngoại tâm thu thất đa ổ, có hay không được điều trị thích hợp, và những người bệnh trên diện tim có khoảng QT kéo dài. Suy gan nặng và trung bình. Bệnh nhân được điều trị đồng thời với hai hoặc nhiều hơn hai thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông khác (ví dụ aspirin, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban hoặc apixaban). Bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định. Bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng qua, hoặc can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng trước đó

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG: Chỉ sử dụng cilostazol ở những bệnh nhân đã thực hiện biện pháp thay đổi lối sống (luyện tập, ăn uống điều độ và ngưng hút thuốc) nhưng vẫn không cải thiện bệnh. Không sử dụng cho những bệnh nhân rối loạn nhịp tim nghiêm trọng (nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp), đau thắt ngực không ổn định, bệnh nhân đã phẫu thuật bắc cầu động mạch vành hoặc bệnh nhân đang sử dụng hai thuốc chống đông máu hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu trở lại như aspirin và clopidogrel (xem phần Chống chỉ định). Nền đánh giá sự phù hợp của điều trị bằng cilostazol cùng với các lựa chọn điều trị khác như tái thông mạch máu. Dựa trên cơ chế tác dụng, cilostazol có thể gây ra nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, loạn nhịp tim và/hoặc tụt huyết áp. Tăng nhịp tim mà liên quan với cilostazol là khoảng 5-7 nhịp/phút; do đó ở những bệnh nhân có nguy cơ này có thể gây ra cơn đau thắt ngực. Bệnh nhân có thể có nguy cơ gia tăng các phản ứng bất lợi trên tim nghiêm trọng như là kết quả của việc tăng nhịp tim, ví dụ bệnh nhân bị bệnh mạch vành ổn định, cần được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị với cilostazol, trong khi chống chỉ định sử dụng cilostazol ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim / can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng qua, hoặc có tiền sử loạn nhịp tim nghiêm trọng (xem phần Chống chỉ định). Cần thận trọng khi kê đơn cilostazol cho bệnh nhân có ở phát nhịp ngoại vị ở tâm nhĩ hoặc tâm thất và bệnh nhân rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ. Bệnh nhân nên được cảnh báo để báo cáo bất kỳ dấu hiệu chảy máu hoặc dễ bị bầm tím trong quá trình điều trị. Trong trường hợp có xuất huyết võng mạc, nên ngừng dùng cilostazol. Tham khảo phần Chống chỉ định và Tương tác thuốc để biết thêm thông tin về nguy cơ chảy máu. Do cơ chế tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của cilostazol, thuốc có thể làm tăng nguy cơ chảy máu đối với bệnh nhân có phẫu thuật (bao gồm các xâm lấn nhỏ như nhổ răng). Nếu bệnh nhân trải qua phẫu thuật chọn lọc và tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu là không cần thiết, nên ngừng sử dụng cilostazol 5 ngày trước phẫu thuật. Đã có các báo cáo hiếm hoặc rất hiếm đối với các bất thường về huyết học bao gồm giảm tiểu cầu, thiếu bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi và thiếu máu bất sản (xem phần Tác dụng không mong muốn). Hầu hết bệnh nhân đều hồi phục khi ngừng sử dụng cilostazol. Tuy nhiên, một vài trường hợp giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi và thiếu máu bất sản đã tử vong. Ngoài việc báo cáo các dấu hiệu chảy máu và dễ bầm tím, bệnh nhân nên được cảnh báo để báo cáo nhanh các dấu hiệu khác mà cũng có thể gợi ý sự hình thành sỏi chứng rối loạn tạo máu. Nên ngừng cilostazol ngay lập tức nếu có các dấu hiệu lâm sàng hoặc kết quả xét nghiệm bất thường về huyết học. Nên dùng cilostazol trong huyết tương đã được chỉ ra là tăng khi bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 và CYP2C19. Trong các trường hợp này, cần nhắc giảm liều cilostazol xuống 50 mg hai lần mỗi ngày (xem phần Tương tác thuốc). Thận trọng khi sử dụng đồng thời cilostazol với bất kỳ thuốc khác mà có khả năng làm hạ huyết áp do thuốc có thể có tác dụng hạ huyết áp với nhịp tim nhanh phản xạ. Tham khảo phần Tác dụng không mong muốn. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời cilostazol với bất kỳ thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác. Tham khảo phần Chống chỉ định và Tương tác thuốc.

1) Thận trọng liên quan với việc dùng thuốc: Cần chỉ dẫn bệnh nhân báo cáo viên thuốc ra khỏi vị nên (PTP) trước khi uống thuốc này. (Nuốt vi PTP đã dẫn đến những biến chứng nghiêm trọng như thủng thực quản và viêm trung thất).

2) Phụ nữ có thai và cho con bú:

1. Không được dùng Pletaal cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng sẽ có thai. (Các nghiên cứu về tính sinh quái thai và các nghiên cứu chu sinh và sau khi sinh về thuốc này trên chuột đã cho thấy số thai bất thường tăng, cân nặng khi sinh thấp, và số thai chết khi sinh tăng).

2. Những phụ nữ cho con bú phải ngừng cho bú trong thời gian sử dụng thuốc này. (Các nghiên cứu ở chuột đã cho thấy là Pletaal được phân bố vào sữa ở chuột đang cho con bú).

3) Tác dụng khi lái xe và vận hành máy móc: Chưa có nghiên cứu được kiểm soát về tác dụng của Pletaal khi lái xe. Đã ghi nhận một số bệnh nhân bị choáng váng hoặc chóng mặt khi đang dùng Pletaal, những bệnh nhân như thế cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC: Pletaal được chuyển hóa mạnh bởi các enzyme của cytochrom P450 (CYP) ở gan, chủ yếu là CYP3A4 và ở mức độ ít hơn bởi CYP2D6 và CYP2C19.

Thận trọng khi dùng kết hợp (Cần thận trọng khi dùng kết hợp Pletaal với những thuốc sau đây): **Thuốc chống đông** (như warfarin), **Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu** (như aspirin, ticlopidin hydrochlorid, và clopidogrel sulfat), **Thuốc làm tan huyết khối** (như urokinase và alteplase), **Prostaglandin E1 hoặc các dẫn xuất của nó** (như alprostadil và limaprost alfadex), Vì Pletaal có tác dụng ức chế sự kết tập tiểu cầu, khi dùng kết hợp với những thuốc này có thể làm tăng xu hướng chảy máu. **Chất ức chế enzyme chuyển hóa thuốc CYP3A4:** Kháng sinh nhóm macrolid (như erythromycin), chất ức chế protease của HIV (như ritonavir), thuốc kháng nấm azol (như itraconazol và miconazol), cimetidin, diltiazem hydrochlorid và nước bưởi, Nên dùng cilostazol trong máu tăng lên khi Pletaal được dùng kết hợp với các thuốc hoặc các thành phần trong nước bưởi gây ức chế enzyme chuyển hóa thuốc CYP3A4. **Chất ức chế enzyme chuyển hóa thuốc CYP2C19** (như omeprazol), Nên dùng cilostazol trong máu tăng lên khi Pletaal được dùng kết hợp với các thuốc gây ức chế enzyme chuyển hóa thuốc CYP2C19.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

1. Các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng

(1) Suy tim xung huyết, nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực và/hoặc nhịp tim nhanh thất (chưa rõ tần suất): Suy tim xung huyết, nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực và/hoặc nhịp tim nhanh thất có thể xảy ra. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào của các phản ứng bất

lợi này, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

(2) Xu hướng xuất huyết <Xuất huyết nội sọ, như xuất huyết não (chưa rõ tần suất)>: xuất huyết nội sọ, như xuất huyết não (các triệu chứng sớm của xuất huyết nội sọ bao gồm nhức đầu, buồn nôn, nôn, rối loạn ý thức và liệt nửa người) có thể xảy ra. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào như vậy, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp. <Xuất huyết trong phổi (chưa rõ tần suất)>, xuất huyết đường tiêu hóa, chảy máu cam, xuất huyết ở đáy mắt (dưới 0.1%)>: Xuất huyết trong phổi (chưa rõ tần suất), xuất huyết đường tiêu hóa, chảy máu cam, xuất huyết ở đáy mắt có thể xảy ra. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào như vậy, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

(3) Giảm toàn thể huyết cầu, chứng mất bạch cầu hạt (chưa rõ tần suất), và giảm tiểu cầu (dưới 0.1%): Giảm toàn thể huyết cầu, chứng mất bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu có thể xảy ra. Bệnh nhân cần được theo dõi sát. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào của các phản ứng bất lợi này, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

(4) Viêm phổi kẽ (chưa rõ tần suất): Viêm phổi kẽ kèm theo sốt, ho, khó thở. X-quang ngực bất thường, và tăng bạch cầu ưa eosin có thể xảy ra. Nếu ghi nhận bất kỳ dấu hiệu nào về viêm phổi kẽ, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp, bao gồm cả việc sử dụng hóc môn hướng vỏ thượng thận.

(5) Rối loạn chức năng gan (0.1% - < 5%) và vàng da (chưa rõ tần suất): Rối loạn chức năng gan, như được biểu thị bằng tăng AST (GOT), ALT (GPT), phosphatase kiềm (ALP), hoặc LDH, và vàng da có thể xảy ra. Bệnh nhân cần được theo dõi sát. Nếu có các dấu hiệu về rối loạn chức năng gan, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

(6) Suy chức năng thận cấp (chưa rõ tần suất): Suy chức năng thận cấp có thể xảy ra. Bệnh nhân cần được theo dõi sát, như làm các xét nghiệm chức năng thận. Nếu thấy có những dấu hiệu suy thận, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

Lưu ý: Trong một nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của Pletaal trong việc phòng ngừa nhồi máu não tái phát, đã ghi nhận cơn đau thắt ngực (không kể mối liên quan của thuốc) ở 6 trong số 516 bệnh nhân (1,16%).

*Không ghi nhận được thông tin về tần suất xảy ra vì các phản ứng bất lợi được báo cáo tự ý hoặc xảy ra ngoài Nhật Bản.

2. Các phản ứng bất lợi khác

Tần suất / Hệ thống trong cơ thể	6%	0,1% - < 5%	< 0,1%	Chưa rõ tần suất*
Quá mẫn cảm ¹⁾	Ban	Phát ban, nổi mề đay và ngứa		Nhạy cảm ánh sáng
Tim mạch ²⁾	Đánh trống ngực ³⁾ , nhịp tim nhanh, nhịp nhanh xoang và đỏ bừng nóng	Tăng huyết áp		Loạn nhịp, bao gồm rung nhĩ, nhịp tim nhanh trên thất, ngoại tâm thu trên thất, ngoại tâm thu thất và giảm huyết áp.
Tâm thần kinh ³⁾	Nhức đầu/nhức đầu âm ỉ ⁴⁾ , chóng mặt, mất ngủ và tê	Buồn ngủ, run và cứng cơ vai		
Dạ dày-ruột	Khó tiêu	Đau bụng, buồn nôn, nôn, chán ăn, tiêu chảy, ợ nóng, đầy hơi và chướng bụng	Loạn vị giác	Khát nước, có thể đi ngoài phân đen
Huyết học		Thiếu máu, giảm bạch cầu		Tăng bạch cầu ưa eosin
Xu hướng chảy máu		Xuất huyết dưới da	Huyết niệu	
Gan		Tăng AST (GOT), ALT (GPT), phosphatase kiềm và LDH		
Thận			Tăng nito urê máu, creatinin và axit uric, đôi rất	Giảm tiểu
Phản ứng bất lợi khác		Ra mồ hôi, phù, tăng nhịp tim, đau, tức ngực	Tăng đường huyết, ù tai, đau, khó chịu, yếu, viêm kết mạc, sốt, rụng tóc, đau cơ	Giảm bạch cầu hạt, chảy máu võng mạc, chảy máu cam

1) Nếu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng như thế, phải ngừng dùng thuốc.

2) Nếu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng như thế, phải giảm liều, ngừng dùng thuốc, hoặc tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

*Không ghi nhận được thông tin về tần suất xảy ra vì các phản ứng bất lợi được báo cáo tự ý hoặc xảy ra ngoài Nhật Bản.

** Trong một nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của Pletaal trong việc phòng ngừa nhồi máu não tái phát, tỷ lệ "nhức đầu và nhức đầu âm ỉ" là 63/520 (12,1%) và đánh trống ngực là 27/520 (5,2%).

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

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C.

KHÔNG DÙNG THUỐC QUÁ HẠN SỬ DỤNG ĐÃ GHI TRÊN BAO BÌ.

NHÀ SẢN XUẤT: KOREA OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 27, Jeyakgong-dan 3-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea.

PHÂN PHỐI BỞI: Công ty TNHH một thành viên Vimedimex Bình Dương, tỉnh Bình Dương.

MỌI THÔNG TIN CHI TIẾT VỀ SẢN PHẨM XIN LIÊN HỆ:
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JAPAN).

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI TP. HCM: Tầng 17, Tòa nhà Ngân hàng Nam Á, 201-203 Đường Cách Mạng Tháng Tám, Phường 4, Quận 3, TP. HCM. ĐT: 84-28-3929 6989 - Fax: 84-28-3929 6985. Khi nhận được thông tin về an toàn của thuốc, hãy gửi cho chúng tôi trong vòng 24 giờ: Email: ovro-pv@vn.otsuka.com, ĐT: 028 3929 6989 - 0981 151 616 - 0968 285 009



