https://nhathuocngocanh.com/

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

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: VPĐD 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

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Nguyễn Tất Đạt

18 -10- 2017

https://nhathuocngocanh.com/

Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HỒ CHÍ MINH

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 mạn 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 enzym CYP3A4 và CYP2C19**: Cân 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. Chống 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 võng mạc tăng sinh do đái 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 điện 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

Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục Quản lý Dược - Bộ Y Tế: xxxx/xx/QLD-TT, ngày xx/xx/xxxx
Ngày in tài liệu: xx/xx/xxxx
Tài liệu này gồm 2 trang.

17/10/17

Otsuka

https://nhathuocngocanh.com/

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 ngừng 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, có cơn đau tim, bệnh nhân đã phẫu thuật bắc cầu động mạch vành hoặc bệnh nhân đang sử dụng từ hai thuốc chống đông máu hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu trở lên như aspirin và clopidogrel (xem phần Chống chỉ định). Nên 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. Tần 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). Cẩn thận trọng khi kê đơn cilostazol cho bệnh nhân có ổ 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 các 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, giảm 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 sớm chứng rối loạn tạo máu như sốt và đau họng. Tiến hành xét nghiệm công thức máu nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn hoặc bất cứ dấu hiệu lâm sàng của 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. Nồng độ 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, cân 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. Cẩn 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 bóc viên thuốc ra khỏi vỉ nén (PTP) trước khi uống thuốc này. (Nuốt vỉ 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 enzym 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 enzym 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, Nồng độ cilostazol trong máu tăng lên khi Pletaal được dùng kết hợp với các thuốc hoặc các thành phần trong nước bưởi gây ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4. ***Chất ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP2C19*** (như omeprazol), Nồng độ cilostazol trong máu tăng lên khi Pletaal được dùng kết hợp với các thuốc gây ức chế enzym 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 [lưu ý]) và nhịp tim nhanh thất (chưa rõ tần suất*): Suy tim xung huyết, nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực và 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 dưỡng tiêu hóa, chảy máu cam, xuất huyết ở đáy mắt (dưới 0,1%)>. Xuất huyết trong phổi (chưa rõ tần suất*), xuất huyết dưỡng 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 giảm 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**, 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[2])		Nhức đầu/nhức đầu âm ỉ**, 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 nitơ urê máu, creatinin và axit uric, đái rát	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

https://nhathuocngocanh.com/

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến Bác sĩ
Để thuốc xa tầm tay trẻ em

Hướng dẫn sử dụng thuốc

- Chất chống huyết khối, chất ức chế kết tụ tiểu cầu không bao gồm Heparin-

Rx PLETAAL® Viên nén 50mg
PLETAAL® Viên nén 100mg
<Cilostazol>

MÔ TẢ

1. Thành phần:

Tên biệt dược	Hoạt chất	Tá dược
Pletaal tablets 50 mg	Mỗi viên có chứa 50 mg cilostazol	Microcrystalline Cellulose, tinh bột ngô, Carboxymethylcellulose Calcium (carmellose calcium), Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (hypromellose), và Magnesium Stearate.
Pletaal tablets 100 mg	Mỗi viên có chứa 100 mg cilostazol	Microcrystalline Cellulose, tinh bột ngô, Carboxymethylcellulose Calcium (carmellose calcium), Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (hypromellose), và Magnesium Stearate.

2. Mô tả sản phẩm: Viên PLETAAL là viên nén màu trắng.

	Bề ngoài	Đường kính (mm)	Dày (mm)	Nặng (mg)	Mã số
PLETAAL Viên nén 50 mg	OG 31	7	2.5	Khoảng 115	OG31
PLETAAL Viên nén 100 mg	OG 30	8	3.0	Khoảng 170	OG30

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

PLETAAL Viên nén 50 mg: Hộp 100 viên (10 vỉ x 10 viên)
PLETAAL Viên nén 100 mg: Hộp 100 viên (10 vỉ x 10 viên)

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 mạn tính (bệnh Berger, xơ cứng động mạch tắc, bệnh mạch máu ngoại biên do đái tháo đường).
- Phòng ngừa nhồi máu não tái phát (ngoại trừ nghẽn mạch não do tim).
- Cải thiện tối đa 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 Viên nén PLETAAL 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 Viên nén PLETAAL là 100 mg cilostazol, 2 lần/ngày, bằng đường uống. Liều dùng có thể được điều chỉnh theo tuổi của bệnh nhân và độ nặng của các triệu chứng.
Thuốc được uống ít nhất 30 phút trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn bữa sáng và bữa tối.

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 võng mạc tăng sinh do đái 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 điện tim có khoảng QT kéo dài.
- Suy gan nặng và trung bình.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

1. CẢNH BÁO:

Bệnh nhân cần được theo dõi sát về bất kỳ triệu chứng đau thắt nào (như đau ngực), vì việc điều trị bằng PLETAAL có thể làm tăng nhịp mạch, điều này có thể gây ra cơn đau thắt ngực. [Đã ghi nhận có sự gia tăng đáng kể nhịp mạch ở nhóm dùng thuốc ảnh hưởng đến áp suất mạch (PRP - pressure rate product) trong khi điều trị bằng PLETAAL dài hạn ở một nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của thuốc trong việc phòng ngừa nhồi máu não tái phát. *Cơn đau thắt ngực cũng được ghi nhận ở một số bệnh nhân điều trị bằng Pletaal.]*

2. THẬN TRỌNG:

1) Thận trọng khi dùng (Cần thận trọng khi dùng thuốc này ở những bệnh nhân sau đây)

(1) Chỉ sử dụng cilostazol ở những bệnh nhân đã thực hiện biện pháp thay đổi lối sống (luyện tập, ăn uống điều độ và ngừng hút thuốc) nhưng vẫn không cải thiện bệnh.

(2) 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, có cơn đau tim, bệnh nhân đã phẫu thuật bắc cầu động mạch vành hoặc bệnh nhân đang sử dụng từ hai thuốc chống đông máu hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu trở lên như aspirin và clopidogrel.

(3) Bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông (như warfarin), thuốc ức chế kết tụ tiểu cầu (như aspirin, ticlopidine hoặc *clopidogrel sulfate*), thuốc làm tan huyết khối (như urokinase và alteplase), prostaglandin E1 hoặc các dẫn xuất của nó (như alprostadil và limaprost alfadex).

(4) Bệnh nhân đang có kinh nguyệt. (Có nguy cơ đa kinh).

(5) Bệnh nhân bị giảm tiểu cầu, có xu hướng chảy máu hoặc có bầm chất bị chảy máu (Nếu xảy ra chảy máu thì xu hướng chảy máu có thể tăng lên).

(6) Bệnh nhân bị hẹp động mạch vành. (Nhịp mạch tăng có thể do việc điều trị bằng PLETAAL có thể gây ra cơn đau thắt ngực).

(7) Bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc có bất thường về dung nạp glucose. (Có thể xảy ra phản ứng phụ xuất huyết).

(8) Bệnh nhân bị cao huyết áp nặng với huyết áp cao liên tục (như bệnh cao huyết áp ác tính).

(9) Những bệnh nhân sử dụng Pletaal lâu dài nên được giám sát một cách định kỳ bất cứ dấu hiệu hay triệu chứng giảm lượng bạch cầu và/hoặc lượng tiểu cầu.

2) Thận trọng quan trọng

(1) Không nên dùng PLETAAL cho những bệnh nhân bị nhồi máu não cho đến khi tình trạng bệnh đã ổn định.

(2) Khi dùng PLETAAL cho những bệnh nhân bị nhồi máu não, cần thận trọng khi dùng đối với sự tương tác có thể có với các thuốc khác, như các thuốc ức chế kết tụ tiểu cầu. Ở những bệnh nhân bị nhồi máu não có huyết áp cao, cần kiểm soát huyết áp một cách đầy đủ trong khi điều trị với PLETAAL.

(3) Nếu ghi nhận có tăng nhịp mạch quá mức ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch vành trong khi điều trị với PLETAAL, phải giảm liều dùng hoặc ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp, vì nhịp mạch tăng có thể gây ra cơn đau thắt ngực.

(4) PLETAAL là một thuốc có tác dụng ức chế cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 (PDE3). Các nghiên cứu so sánh dài hạn về các thuốc trợ tim có tác dụng ức chế PDE3 (milrinone và vesnarinone) ở những bệnh nhân bị suy tim xung huyết (nhóm III – IV theo Hiệp hội Tim New York (NYHA)) được tiến hành ngoài Nhật Bản đã chứng minh tỷ lệ sống sót ở những bệnh nhân dùng các thuốc trợ tim này thấp hơn so với những bệnh nhân dùng giả dược. Ngoài ra, tiên lượng sau khi điều trị dài hạn với các chất ức chế PDE3, bao gồm cả PLETAAL, chưa được xác định ở những bệnh nhân không bị suy tim xung huyết.

3) Thận trọng khi dùng cho người cao tuổi:

Về mặt sinh lý học, bệnh nhân cao tuổi thường nhạy cảm hơn với PLETAAL so với bệnh nhân trẻ. Khi kê đơn thuốc này cho bệnh nhân cao tuổi có thể cần phải giảm liều.

4) Thận trọng khi dùng cho trẻ em:

Chưa xác định được độ an toàn của việc sử dụng PLETAAL ở trẻ đẻ non, trẻ sơ sinh, trẻ còn bú và trẻ em. (Chưa đủ kinh nghiệm lâm sàng ở những nhóm tuổi này).

5) Thận trọng liên quan với việc dùng thuốc:

Cần chỉ dẫn bệnh nhân bóc viên thuốc ra khỏi vỉ nén (PTP) trước khi uống thuốc này. (Nuốt vỉ PTP đã dẫn đến những biến chứng nghiêm trọng như thủng thực quản và viêm trung thất).

6) Các thận trọng khác:

(1) Trong các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại của cilostazol ở chó săn thỏ (beagle) được cho uống liều cao trong 13 tuần và 52 tuần, đã ghi nhận có dày màng trong tim và thương tổn động mạch vành. Liều không gây độc là 30 mg/kg/ngày trong 13 tuần và 12 mg/kg/ngày trong 52 tuần. Những thay đổi ở tim này không ghi nhận được ở chuột hoặc khỉ. Trong những nghiên cứu về độc tính ở tim liều lặp lại khi tiêm tĩnh mạch trong 1 tuần, đã ghi nhận trên chó có những thay đổi ở màng trong tim của tâm thất trái, lá tạng màng ngoài tim của tâm nhĩ phải và động mạch vành, và đã ghi nhận trên khỉ có những thay đổi xuất huyết nhẹ ở màng trong tim của tâm thất trái. Trong các nghiên cứu về những chất ức chế PDE và những chất gây giãn mạch khác, cũng đã ghi nhận những thay đổi về tim, và chó được xem là nhạy cảm cao trong việc biểu hiện những thay đổi như thế.

(2) Thời gian sống sót trung bình của chuột bị cao huyết áp tự phát có khả năng bị đột quỵ (SHR-SP) được cho 0.3% cilostazol trong chế độ ăn thì ngắn hơn ở các động vật chứng khác (40.2 tuần so với 43.5 tuần).

(3) Trong một nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của PLETAAL trong việc phòng ngừa nhồi máu não tái phát, đã xuất hiện đái tháo đường hoặc tình trạng đái tháo đường xấu hơn ở những bệnh nhân trong nhóm dùng PLETAAL (11/520 bệnh nhân) so với ở nhóm giả dược (1/523 bệnh nhân).

(4) Việc dùng kết hợp 1 liều đơn lovastatin 80 mg với 1 liều đơn PLETAAL 100 mg đã làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của lovastatin là 64% so với khi chỉ dùng lovastatin.

7) 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).

8) 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 cytochrome 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	Dấu hiệu, triệu chứng và điều trị	Cơ chế và các yếu tố nguy cơ
Thuốc chống đông (như warfarin) **Thuốc ức chế kết tụ tiểu cầu** (như aspirin, ticlopidine hydrochloride, và *clopidogrel sulfate)* **Thuốc làm tan huyết khối** (như urokinase và alteplase) **Prostaglandin E_1 hoặc các dẫn xuất của nó** (như alprostadil và limaprost alfadex)	Nếu xảy ra chảy máu thì xu hướng chảy máu có thể tăng lên. Khi PLETAAL được dùng kết hợp với những thuốc này, cần tiến hành các thử nghiệm về đông máu hoặc các biện pháp theo dõi thích hợp khác để làm giảm thiểu nguy cơ phản ứng phụ như xuất huyết.	Vì PLETAAL có tác dụng ức chế sự kết tụ 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 Macrolide (như erythromycin), chất ức chế protease của HIV (như ritonavir), thuốc kháng nấm azole (như itraconazole và miconazole), cimetidine, diltiazem hydrochloride và nước bưởi	Tác dụng của PLETAAL có thể tăng lên khi được dùng kết hợp với những thuốc này. Cần giảm liều PLETAAL hoặc khởi đầu với liều thấp khi dùng kết hợp với những thuốc này. Bệnh nhân cần thận trọng không uống nước bưởi trong khi đang dùng PLETAAL.	Nồng độ 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 omeprazole)	Tác dụng của PLETAAL có thể tăng lên khi được dùng kết hợp với những thuốc này. Cần giảm liều PLETAAL hoặc khởi đầu với liều thấp khi dùng kết hợp với những thuốc này	Nồng độ 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

Các phản ứng phụ, kể cả các thử nghiệm bất thường trong phòng thí nghiệm, đã được báo cáo ở 436 (8.92%) trong tổng số 4,890 bệnh nhân đang dùng PLETAAL. (Các số liệu là tổng số những trường hợp đã được báo cáo từ thời điểm duyệt đầu tiên cho đến khi hoàn thành việc tái điều tra và duyệt bổ sung chỉ định của Pletaal tablets 50 mg và 100 mg). Các phản ứng phụ sau đây bao gồm cả những phản ứng đã được báo cáo mà không có thông tin về tần suất xảy ra sau khi thuốc được đưa vào thị trường.

1. Các phản ứng phụ có ý nghĩa lâm sàng

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

https://nhathuocngocanh.com/

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 phụ được báo cáo tự ý hoặc xảy ra ngoài Nhật Bản.

2. Các phản ứng phụ 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**, 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[2)]		Nhức đầu/nhức đầu âm ỉ**, 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 nitơ urê máu, creatinine và acid uric, *đái rát*	Giảm tiểu
Phản ứng phụ 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 phụ 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.

DƯỢC LỰC HỌC:

1. Tác dụng ức chế kết tụ tiểu cầu

1) Các nghiên cứu *in vitro*

• Cilostazol ức chế sự kết tụ tiểu cầu ở người gây ra do ADP, collagen, acid arachidonic, adrenaline và thrombin. Thuốc còn ức chế sự kết tụ tiểu cầu gây ra do stress mạnh.

• Cilostazol ức chế sự kết tụ tiểu cầu ban đầu gây ra do ADP và adrenaline và cho thấy có tác dụng làm phân tán khối kết tụ tiểu cầu ở người gây ra do nhiều tác nhân làm kết tụ khác nhau.

• Cilostazol ức chế sự tạo thành thromboxane A_2 trong tiểu cầu người được hoạt hóa.

• Cilostazol ức chế hoạt tính trợ đông của tiểu cầu người.

2) Các nghiên cứu *in vivo*

• Cilostazol ức chế sự kết tụ tiểu cầu gây ra do ADP và collagen khi cho chó săn thỏ và lợn uống.

• Tác dụng ức chế của cilostazol trên sự kết tụ tiểu cầu gây ra do ADP không thay đổi trong suốt thời gian cho chuột uống liều lặp lại.

• Cilostazol ngăn ngừa sự kết tụ tiểu cầu gây ra do ADP, collagen, acid arachidonic và adrenaline khi dùng đường uống ở những bệnh nhân bị nghẽn tắc động mạch mạn tính hoặc nhồi máu não.

• Khởi phát tác dụng ức chế kết tụ tiểu cầu của cilostazol xảy ra tức thì ở người, và tác dụng này kéo dài trong suốt thời gian dùng lặp lại.

• Sau khi ngừng dùng cilostazol, vì nồng độ của thuốc trong huyết tương giảm, sự kết tụ tiểu cầu trở về mức bình thường mà không có hiện tượng hồi ứng (không làm tăng sự kết tụ tiểu cầu).

2.Tác dụng chống huyết khối

• Cilostazol làm giảm tỷ lệ tử vong do nghẽn mạch phổi được tạo ra trong thực nghiệm ở chuột nhắt bằng cách tiêm tĩnh mạch ADP hoặc chất tạo keo.

• Cilostazol ngăn chặn sự tiến triển của thiểu năng tuần hoàn ngoại biên do huyết khối ở các chân sau của chó được tạo ra bằng cách tiêm vào động mạch đùi dung dịch sodium laurate.

• Cilostazol ức chế sự nghẽn tắc do huyết khối ở các mảnh ghép nhân tạo giả được đặt vào động mạch đùi của chó.

• Cilostazol ức chế sự hình thành các cục đông ở động mạch cảnh của lợn được tạo ra do kích thích điện.

• Cilostazol làm giảm kích cỡ của nhồi máu não được tạo ra do tiêm acid arachidonic vào động mạch cảnh trong của thỏ.

• Cilostazol làm giảm tần suất các cơn thiếu máu cục bộ ở những bệnh nhân bị các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua.

3.Tác dụng làm giãn mạch

• Cilostazol ức chế sự co lại của động mạch đùi, động mạch não giữa và động mạch nền cô lập ở chó được tạo ra do KCl và prostaglandin $F_{2\alpha}$.

• Cilostazol làm tăng lưu lượng máu vào động mạch đùi, động mạch đốt sống, động mạch cảnh gốc và động mạch cảnh trong ở chó đã được gây mê.

• Cilostazol làm tăng lưu lượng máu vào vỏ não ở chó và mèo đã được gây mê.

• Cilostazol làm tăng lưu lượng máu vào vỏ não và vùng dưới đồi ở chuột tinh táo.

• Kết quả của một nghiên cứu ghi biến thiên thể tích đã cho thấy là cilostazol làm tăng lưu lượng máu vào vùng cổ chân và bắp chân bị nghẽn tắc ở những bệnh nhân bị nghẽn tắc động mạch mạn tính, và kết quả của một nghiên cứu ghi biến thiên thể tích theo nhiệt độ đã chứng minh là thuốc này tạo ra sự tăng nhiệt độ da ở các chi và tăng lưu lượng máu ở da ở những bệnh nhân bị nghẽn tắc động mạch mạn tính.

• Cilostazol làm tăng lưu lượng máu não ở những bệnh nhân bị bệnh mạch máu não do thiếu máu cục bộ, như đã được xác định bằng phương pháp hít xenon.

4. Tác dụng trên tế bào cơ trơn mạch máu

• Cilostazol ngăn chặn sự tăng sinh của tế bào cơ trơn mạch máu người được nuôi cấy.

• Cilostazol ngăn chặn sự dày lên của nội mạc động mạch cảnh của chuột gây ra bởi tổn thương phình nội mạc mạch

5. Tác dụng trên tế bào nội mô mạch

• Cilostazol thúc đẩy sản xuất NO bởi tế bào nội mô người được nuôi cấy

• Cilostazol ngăn chặn những tổn thương của tế bào nội mô người được nuôi cấy

• Cilostazol ngăn chặn sự tiêu dịch của lactate dehydrogenase từ tế bào nội mô nuôi cấy ở người được kích hoạt bởi homocystein hoặc lipopolysacharide

6. Cơ chế tác dụng

• Thực nghiệm trên thỏ đã cho thấy là cilostazol ngăn chặn sự phóng thích serotonin từ tiểu cầu mà không ảnh hưởng đến sự thu nhận serotonin và adenosine của tiểu cầu. Thuốc này ức chế sự kết tụ tiểu cầu gây ra do thromboxane A_2 (TXA_2).

• Cilostazol có tác dụng ức chế kết tụ tiểu cầu và làm giãn mạch bằng cách ức chế chọn lọc PDE3 (PDE ức chế GMP vòng - cGMP) ở tiểu cầu và cơ trơn mạch máu.

• Tác dụng chống kết tụ tiểu cầu người của cilostazol được làm tăng lên khi có sự hiện diện của tế bào nội mô mạch máu hoặc prostaglandin E_1.

• Tác dụng chống kết tụ tiểu cầu ở chó của cilostazol được làm tăng lên khi có sự hiện diện của prostaglandin I_2 hoặc adenosine.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

1. Nồng độ trong huyết tương

Sau khi cho những người bình thường khoẻ mạnh nhịn ăn uống một liều đơn cilostazol 100 mg, nồng độ cilostazol trong huyết tương nhanh chóng tăng đến mức tối đa là 763.9 ng/mL trong 3 giờ. Thời gian bán hủy của thuốc trong huyết tương được ước tính bằng cách sử dụng mô hình hai giai đoạn là 2.2 giờ ở pha α và 18 giờ ở pha β. Hai chất chuyển hóa có hoạt tính được tìm thấy là: OPC-13015 (chất chuyển hóa được khử nước) và OPC-13213 (chất chuyển hóa được hydroxyl hóa).

Khi uống một liều đơn cilostazol 50 mg sau khi ăn, nồng độ tối đa (Cmax) tăng lên gấp 2-3 lần và tăng diện tích dưới đường cong (AUCinf) lên gấp 1.4 lần so với khi uống trong tình trạng đói.

2. Các enzyme chuyển hóa

Cilostazol được chuyển hóa mạnh bởi các enzyme của cytochrome P450 ở gan, chủ yếu là CYP3A4 và ở mức độ ít hơn, bởi CYP2D6 và CYP2C19 (*in vitro*).

3. Liên kết với protein

Cilostazol: Trên 95% (thẩm tách cân bằng *in vitro*, 0.1-6 μg/mL)
Chất chuyển hóa có hoạt tính OPC-13015: 97.4% (siêu lọc *in vitro*, 1 μg/mL)
Chất chuyển hóa có hoạt tính OPC-13213: 53.7% (siêu lọc *in vitro*, 1 μg/mL)

4. Dược động học ở bệnh nhân bị suy thận (ngoài Nhật Bản)

Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng uống lặp lại liều PLETAAL 100 mg/ngày trong 8 ngày đã cho thấy nồng độ cilostazol trong huyết tương giảm (Cmax giảm 29% và AUC giảm 39%) và nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính OPC-13213 tăng rõ rệt (Cmax tăng 173% và AUC tăng 209%) so với khi dùng ở những người bình thường khỏe mạnh. Tuy nhiên, nồng độ của cilostazol và OPC-13213 ở những bệnh nhân bị suy thận từ nhẹ đến vừa giống với nồng độ ở những người bình thường khỏe mạnh.

5. Dược động học ở những bệnh nhân bị suy gan (ngoài Nhật Bản)

Ở những bệnh nhân bị suy gan từ nhẹ đến vừa, nồng độ cilostazol trong huyết tương sau khi uống một liều đơn PLETAAL 100 mg giống với nồng độ ở những người bình thường khỏe mạnh (Cmax giảm 7% và AUC giảm 8%).

6. Tương tác thuốc (ngoài Nhật Bản)

Khi được dùng kết hợp với một liều đơn warfarin 25 mg, PLETAAL đã không ức chế sự chuyển hóa hoặc tác dụng dược lý của R- và S-warfarin.

Dùng kết hợp một liều đơn cilostazol 100 mg trong khi dùng nhắc lại erythromycin 500 mg, 3 lần/ngày, trong 7 ngày đã làm tăng Cmax của cilostazol là 47% và AUC là 87% so với khi chỉ dùng cilostazol.

Dùng kết hợp một liều đơn ketoconazole 400 mg với một liều đơn cilostazol 100 mg đã làm tăng Cmax của cilostazol là 94% và AUC là 129% so với khi chỉ dùng cilostazol.

Dùng kết hợp diltiazem hydrochloride 180 mg với một liều đơn cilostazol 100 mg đã làm tăng Cmax của cilostazol là 34% và AUC là 44% so với khi chỉ dùng cilostazol.

Dùng kết hợp một liều đơn cilostazol 100 mg với 240 mL nước bưởi đã làm tăng Cmax của cilostazol là 46% và AUC là 14% so với khi dùng cilostazol mà không có nước bưởi.

Dùng kết hợp một liều đơn cilostazol 100 mg trong khi dùng lặp lại omeprazole 40mg, 4 lần/ngày, trong 7 ngày đã làm tăng Cmax của cilostazol là 18% và AUC là 26% so với khi chỉ dùng cilostazol.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Thông tin về quá liều cấp tính trên người còn hạn chế. Các dấu hiệu và triệu chứng có thể được lường trước là: đau đầu trầm trọng, tiêu chảy, tim đập nhanh và có khả năng loạn nhịp tim.

Cần theo dõi bệnh nhân và điều trị hỗ trợ. Cần làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày một cách thích hợp.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

• Viên nén PLETAAL đã được nghiên cứu trong tổng số 226 bệnh nhân bị bệnh nghẽn tắc động mạch mạn tính trong các nghiên cứu mở và mù đôi. Dựa trên đánh giá tổng thể đối với các triệu chứng thiếu máu cục bộ, bao gồm loét, đau và lạnh các chi, thuốc này đã được đánh giá là có hiệu quả hoặc rất có hiệu quả trong 66.12% (119/180) và có hiệu quả nhẹ hoặc khá hơn trong 85% (153/180) bệnh nhân bị thiểu năng tuần hoàn ngoại biên.

• Viên nén PLETAAL đã được nghiên cứu trong tổng số 1,034 bệnh nhân bị nhồi máu não trong một nghiên cứu mù đôi có kiểm chứng với giả dược. Tỷ lệ nhồi máu não hàng năm là 3.43% ở nhóm PLETAAL và 5.75% ở nhóm giả dược, (toàn bộ thời gian quan sát: 873.8 người ở nhóm PLETAAL/năm và 973.7 người ở nhóm giả dược/năm; tỷ lệ tái phát: 30 ở nhóm dùng PLETAAL và 56 ở nhóm dùng giả dược). Sự giảm nguy cơ ước tính trên mỗi người/năm đối với điều trị bằng PLETAAL so với điều trị bằng giả dược là 40.3%. Dựa trên số trường hợp "tử vong do mọi nguyên nhân" trong suốt thời gian điều trị (một trong những kết luận thứ yếu), tỷ lệ tử vong hàng năm ở nhóm PLETAAL được ước tính là 0.92% và ở nhóm giả dược là 0.82%, cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ cơn đau thắt ngực trong nhóm PLETAAL xảy ra trên nhiều bệnh nhân hơn (6/516) so với nhóm giả dược (0/518).

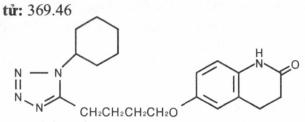
LÝ HÓA HỌC

Tên thông thường: Cilostazol <Tên được chấp nhận ở Nhật (JAN)>

Tên hóa học: 6-[4-(1-Cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl)butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one

Công thức phân tử: $C_{20}H_{27}N_5O_2$

Trọng lượng phân tử: 369.46



Công thức cấu tạo

Điểm nóng chảy: 158-162°C

Mô tả: Cilostazol có màu trắng đến trắng-vàng nhạt, dạng tinh thể hoặc dạng bột kết tinh. Tan nhẹ trong methanol, trong ethanol 999.5 và trong acetonitrile, và thực chất không tan trong nước.

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, Jeyakgongdan 3-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea

Công ty đăng ký: *Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. (2-9 Kanda Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo, Nhật Bản)*

2TM403-V-5