

12/1/99 VN25769 BS1

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/03/18

graphics version: 01

- VN EGIS
 - Pantone Black
 - Pantone 7704
 - Pantone 7704-30%
 - Pantone 185
- Ferenczi Eva / 2017.08.21.



**CHỈ DÙNG THEO CHỈ ĐỊNH CỦA BÁC SĨ.
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

- Không dùng khi mang thai
- Không dùng khi đang cho con bú
- Dùng thuốc trước bữa ăn
- Dùng theo đơn của bác sĩ

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN
Noclaud®
Cilostazol **100 mg**



Hộp 2 vỉ x 14 viên nén

Cilostazol **100 mg**
Noclaud®

Pharmacode



Noclaud®
Cilostazol **100 mg**

Tên và địa chỉ của nhà nhập khẩu:

Thành phần: Mỗi viên nén chứa **100 mg cilostazol**

Thuốc uống

Chỉ định, liều dùng và cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác:
Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Bảo quản ở dưới 30°C.

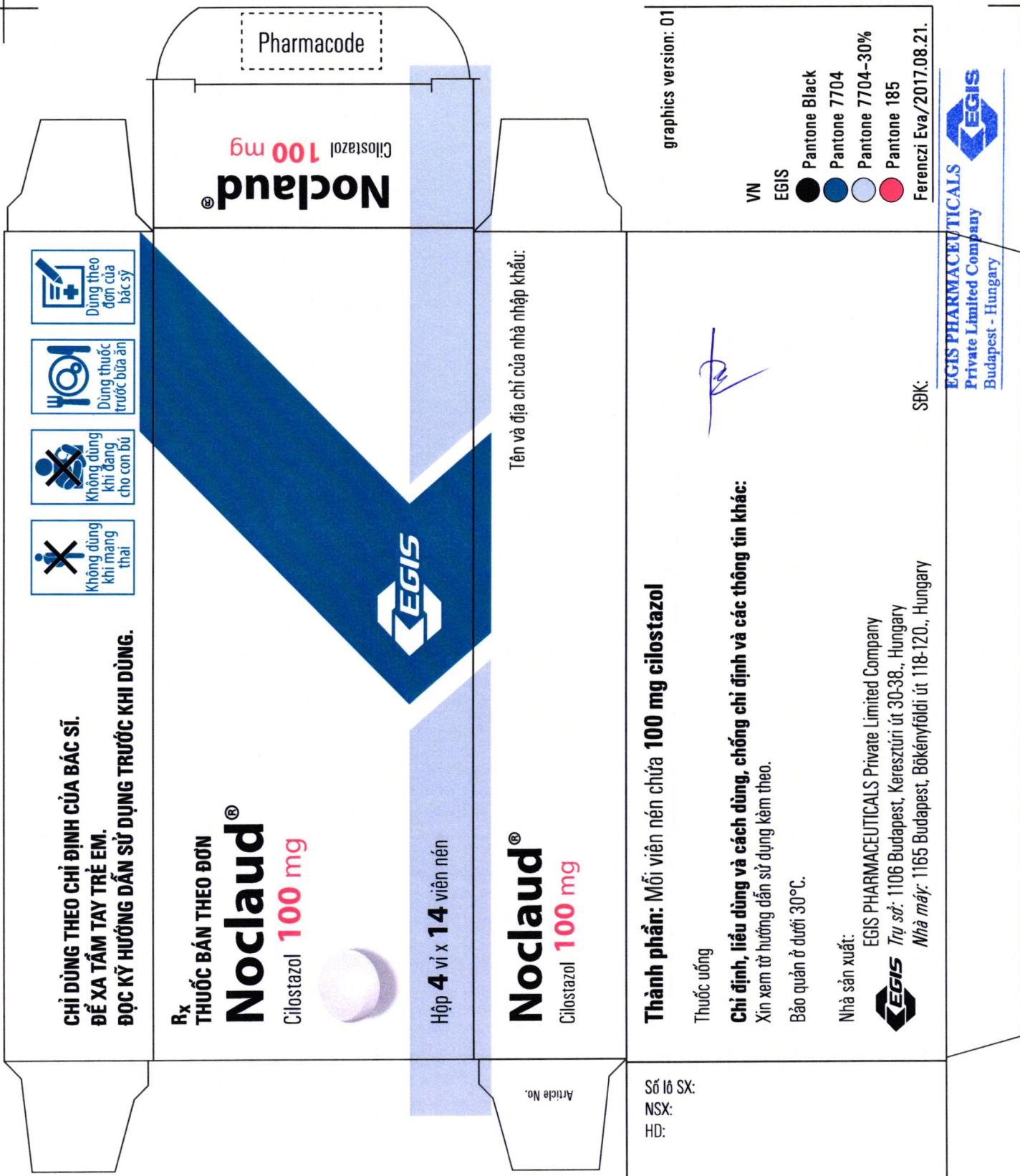
Nhà sản xuất:
EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company
Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary
Nhà máy: 1165 Budapest, Bökényföldi út 118-120., Hungary

SBK:

Số lô SX:
NSX:
HD:

Pharmacode





**CHỈ DÙNG THEO CHỈ ĐỊNH CỦA BÁC SĨ.
 ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.
 ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN
Noclaud®
 Cilostazol **100 mg**



Hộp **4** vỉ x **14** viên nén

Noclaud®
 Cilostazol **100 mg**

Article No.

Pharmacode

Noclaud®
 Cilostazol **100 mg**

- Không dùng khi đang thở máy
- Không dùng khi đang mang thai
- Không dùng khi đang cho con bú
- Dùng thuốc trước bữa ăn
- Dùng theo đơn của bác sĩ

Tên và địa chỉ của nhà nhập khẩu:

Thành phẩm: Mỗi viên nén chứa **100 mg cilostazol**

Thuốc uống

Chỉ định, liều dùng và cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác:

Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Bảo quản ở dưới 30°C.

Nhà sản xuất:

EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company
 Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary
 Nhà máy: 1165 Budapest, Bökényföldi út 118-120., Hungary

SBK:

HD:
 NSX:
 XS: 16 10 95

Pharmacode

graphics version: 01

- VN EGIS
- Pantone Black
- Pantone 7704
- Pantone 7704-30%
- Pantone 185

Ferenczi Eva/2017.08.21.

EGIS PHARMACEUTICALS
 Private Limited Company
 Budapest - Hungary



Số 16 SX: HD:

Private Limited Company HUNGARY	100 mg	Private Limited Company HUNGARY	100 mg
Noctaud®	EGIS PHARMACEUTICALS	Noctaud®	EGIS PHARMACEUTICALS
Clostrazol	Private Limited Company	Clostrazol	Private Limited Company
100 mg	HUNGARY	100 mg	HUNGARY
Article No.	Article No.	Article No.	Article No.
EGIS PHARMACEUTICALS	EGIS PHARMACEUTICALS	EGIS PHARMACEUTICALS	EGIS PHARMACEUTICALS
Private Limited Company	Private Limited Company	Private Limited Company	Private Limited Company
HUNGARY	HUNGARY	HUNGARY	HUNGARY
Noctaud®	Noctaud®	Noctaud®	Noctaud®
Clostrazol	Clostrazol	Clostrazol	Clostrazol
100 mg	100 mg	100 mg	100 mg

EGIS PHARMACEUTICALS
Private Limited Company
Budapest - Hungary



[Handwritten signature]



Noclaud 50 mg viên nén
Noclaud 100 mg viên nén
Cilostazol

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của bác sĩ
Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ*

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Mỗi viên nén chứa 50 mg hoặc 100 mg cilostazol.

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, tinh bột ngô, calci carmellose, hypromellose 2910, magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén.

Mô tả:

Viên nén Noclaud 50 mg: viên nén hình tròn, phẳng, có gờ vát nghiêng, màu trắng hoặc gần như trắng, đường kính khoảng 6,0 mm. Một mặt có chữ E cách điệu, mặt còn lại có mã 601.

Viên nén Noclaud 100 mg: viên nén hình tròn, phẳng, có gờ vát nghiêng, màu trắng hoặc gần như trắng, đường kính khoảng 8,0 mm. Một mặt có chữ E cách điệu, mặt còn lại có mã 602.

CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Chỉ định điều trị

Cilostazol được chỉ định để cải thiện khoảng cách đi bộ tối đa và 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 động mạch ngoại biên Fontaine giai đoạn II).

Cilostazol là lựa chọn thứ hai cho những bệnh nhân đã thực hiện thay đổi lối sống (bao gồm ngừng hút thuốc và luyện tập điều độ) và các biện pháp can thiệp thích hợp khác nhưng vẫn không cải thiện các triệu chứng đau cách hồi.

Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Liều khuyến cáo cilostazol là 100 mg ngày 2 lần.

Cilostazol cần được sử dụng bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh đau cách hồi (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Các bác sĩ phải đánh giá lại tình trạng bệnh nhân sau 3 tháng điều trị để ngừng cilostazol nếu không đạt được hiệu quả điều trị hoặc các triệu chứng không được cải thiện.

Bệnh nhân được điều trị bằng cilostazol cần tiếp tục thực hiện thay đổi lối sống (ngừng hút thuốc và luyện tập) và sử dụng các thuốc khác (như hạ lipid máu và chống kết tập tiểu cầu) để làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch. Cilostazol không thay thế được cho các trị liệu này.

Nên giảm liều xuống 50 mg ngày 2 lần ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, như một số macrolid, các thuốc kháng nấm nhóm azol, các chất ức chế protease, hoặc thuốc ức chế mạnh CYP2C19 như omeprazol (xem mục Cảnh báo và thận trọng và mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Người già

Không có yêu cầu đặc biệt về liều dùng cho người già.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của cilostazol ở trẻ em chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân có thanh thải creatinin > 25 ml/phút. Chống chỉ định dùng cilostazol cho bệnh nhân có thanh thải creatinin ≤ 25 ml/phút.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Chưa có dữ liệu về việc dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan nặng hoặc vừa. Do cilostazol được chuyển hóa mạnh bởi các men gan nên không dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan nặng hoặc vừa.

Cách dùng

Nên dùng cilostazol 30 phút trước khi ăn sáng và ăn tối. Sử dụng cilostazol cùng với thức ăn làm tăng nồng độ đỉnh trong máu (C_{max}) của cilostazol, có thể gây tăng tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với cilostazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Suy thận nặng: thanh thải creatinin \leq 25 ml/phút
- Suy gan nặng hoặc vừa
- Suy tim sung huyết
- Phụ nữ có thai
- Bệnh nhân có khuynh hướng dễ chảy máu (như loét dạ dày tiến triển, mới bị xuất huyết não (trong vòng 6 tháng), bệnh vông mạc tăng sinh do đái tháo đường, tăng huyết áp không được kiểm soát tốt).
- Bệnh nhân có tiền sử nhịp nhanh thất, rung thất, ngoại tâm thu thất đa ổ có hay không được điều trị thích hợp, bệnh nhân có khoảng QT_c kéo dài
- Bệnh nhân có tiền sử rối loạn nhịp nhanh nghiêm trọng.
- Bệnh nhân đang sử dụng đồng thời từ hai thuốc chống đông máu hoặc chống kết tập tiểu cầu trở lên (như acid acetylsalicylic, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban hoặc apixaban)
- Bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim hoặc đã can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng gần đây.

Cảnh báo và thận trọng

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.

Sự phù hợp của việc điều trị bằng cilostazol cần được xem xét một cách cẩn thận cùng với các lựa chọn điều trị khác như tái phân bố mạch.

Dựa trên cơ chế tác dụng, cilostazol có thể gây nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, loạn nhịp nhanh và/hoặc tụt huyết áp. Sự gia tăng nhịp tim do dùng cilostazol là khoảng 5-7 nhịp/phút; ở những bệnh nhân có nguy cơ, ảnh hưởng này có thể gây ra cơn đau thắt ngực. Bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra các tác dụng phụ nghiêm trọng do tăng nhịp tim, chẳng hạn bệnh nhân có bệnh mạch vành ổn định, cần được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị với cilostazol. Chống chỉ định dùng cilostazol cho bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, hoặc nhồi máu cơ tim/ can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng gần đây, hoặc có tiền sử loạn nhịp nhanh nghiêm trọng (xem mục Chống chỉ định).

Cẩn thận trọng khi sử dụng cilostazol cho bệnh nhân chuyển vị tâm nhĩ hoặc tâm thất và bệnh nhân rung hoặc cuồng nhĩ.

Không sử dụng cilostazol 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.

Bệnh nhân cần được cảnh báo để báo cáo bất kỳ dấu hiệu chảy máu hoặc để bị bầm tím trong khi điều trị. Trong trường hợp chảy máu vông mạc, cần ngưng sử dụng cilostazol. Xem mục Chống chỉ định và mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác để biết thêm thông tin về nguy cơ chảy máu.

Do tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của cilostazol, nguy cơ chảy máu tăng lên khi có phẫu thuật (bao gồm các biện pháp xâm lấn nhỏ như nhổ răng). Nếu bệnh nhân phải trải qua mổ phiền và không cần thiết phải chống kết tập tiểu cầu, nên ngưng cilostazol 5 ngày trước khi phẫu thuật.

Hiếm khi hoặc rất hiếm có các báo cáo bất thường huyết học bao gồm giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu và thiếu máu bất sản (xem mục Tác dụng không mong muốn). Hầu hết các bệnh nhân hồi phục khi ngưng sử dụng cilostazol. Tuy nhiên, một số trường hợp giảm toàn thể huyết cầu và thiếu máu bất sản đã gây tử vong. Ngoài việc báo cáo tình trạng chảy máu và để bầm tím, bệnh nhân cần được cảnh báo để báo cáo kịp thời các dấu hiệu khác cũng có thể là biểu hiện sớm của loạn thể dịch máu như sốt và đau họng. Cần tiến hành kiểm tra công thức máu toàn phần khi có nghi ngờ nhiễm khuẩn hoặc khi có bất kỳ bằng chứng lâm sàng khác của loạn thể dịch máu. Cần ngưng sử dụng cilostazol ngay lập tức nếu có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm huyết học bất thường.

Trong trường hợp bệnh nhân dùng các chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc CYP2C19, nồng độ cilostazol trong huyết thanh tăng lên. Trong những trường hợp này, khuyến cáo dùng liều cilostazol 50 mg ngày 2 lần (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác để biết thêm thông tin).

Cẩn thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với bất kỳ thuốc nào khác có khả năng làm giảm huyết áp do có khả năng xảy ra hạ huyết áp cộng hưởng do nhịp tim nhanh phản xạ (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Cẩn thận trọng khi dùng đồng thời với bất kỳ thuốc nào khác có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu (xem mục Chống chỉ định và mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Cilostazol là một chất ức chế PDE III có tác dụng ức chế tiểu cầu. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng cilostazol với liều 150 mg ngày 2 lần trong 5 ngày không gây kéo dài thời gian chảy máu.

Acid acetylsalicylic (ASA)

Sử dụng đồng thời ASA và cilostazol ngắn hạn (≤ 4 ngày) *ex vivo* làm tăng 23-25% tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu do ADP khi so sánh với sử dụng ASA đơn độc.

Không có xu hướng rõ ràng về sự tăng tần suất xảy ra tác dụng phụ xuất huyết ở bệnh nhân sử dụng đồng thời cilostazol và ASA so với bệnh nhân dùng giả dược và liều tương đương ASA.

Clopidogrel và các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác

Sử dụng đồng thời cilostazol và clopidogrel không có bất kỳ ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin (PT) hoặc thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT). Trong nghiên cứu này, tất cả những người khỏe mạnh có thời gian chảy máu kéo dài khi dùng clopidogrel đơn độc và đồng thời với cilostazol không làm tăng đáng kể thời gian chảy máu. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời cilostazol với bất kỳ thuốc nào có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Cần xem xét theo dõi thời gian chảy máu sau mỗi khoảng thời gian điều trị. Cilostazol chống chỉ định ở những bệnh nhân đang sử dụng đồng thời từ hai thuốc chống đông máu/ chống kết tập tiểu cầu trở lên (xem mục Chống chỉ định). Trong thử nghiệm CASTLE, có sự gia tăng tỷ lệ xuất huyết khi sử dụng đồng thời clopidogrel, ASA và cilostazol.

Các thuốc chống đông máu dạng uống như warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng với liều duy nhất, không quan sát thấy sự ức chế chuyển hóa warfarin hoặc ảnh hưởng đến các thông số đông máu (PT, aPTT, thời gian chảy máu). Tuy nhiên, cần thận trọng ở bệnh nhân sử dụng đồng thời cilostazol và bất kỳ thuốc chống đông máu nào, cần theo dõi thường xuyên để giảm nguy cơ chảy máu.

Cilostazol chống chỉ định ở những bệnh nhân đang sử dụng đồng thời từ hai thuốc chống đông máu/ chống kết tập tiểu cầu trở lên (xem mục Chống chỉ định)

Các thuốc ức chế enzym cytochrome P-450 (CYP)

Cilostazol được chuyển hóa mạnh bởi các enzym CYP, đặc biệt là CYP3A4 và CYP2C19 và ít hơn là CYP1A2. Chất chuyển hóa dehydro, có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu mạnh gấp 4-7 lần so với cilostazol được tạo thành chủ yếu bởi CYP3A4. Chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy, có tác dụng dược lý bằng một phần năm của cilostazol, được tạo thành chủ yếu bởi CYP2C19. Do đó, các thuốc ức chế CYP3A4 (chẳng hạn một số macrolid, các thuốc kháng nấm nhóm azol, các chất ức chế protease) hoặc CYP2C19 (như thuốc ức chế bơm proton - PPIs) làm tăng hoạt tính dược lý và có thể tăng cường tác dụng không mong muốn của cilostazol. Do đó, bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 hoặc CYP2C19 mạnh nên dùng liều 50 mg ngày 2 lần (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Sử dụng cilostazol với erythromycin (một chất ức chế CYP3A4) làm tăng AUC của cilostazol 72%, kèm theo tăng 6% AUC của chất chuyển hóa dehydro và tăng 119% AUC của chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy. Dựa trên AUC, hoạt tính dược lý tổng thể của cilostazol tăng 34% khi dùng đồng thời với erythromycin. Dựa trên những dữ liệu này, liều khuyến cáo của cilostazol là 50 mg ngày 2 lần khi dùng đồng thời với erythromycin và thuốc tương tự (như clarithromycin).

Dùng đồng thời ketoconazol (một chất ức chế CYP3A4) với cilostazol làm tăng 117% AUC của cilostazol, kèm theo giảm 15% AUC của chất chuyển hóa dehydro và tăng 87% AUC của chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy. Dựa trên AUC, hoạt tính dược lý tổng thể của cilostazol tăng 35% khi dùng đồng thời với ketoconazol. Dựa trên những dữ liệu này, liều khuyến cáo của cilostazol là 50 mg ngày 2 lần khi dùng đồng thời với ketoconazol và các thuốc tương tự (như itraconazol).

Dùng cilostazol với diltiazem (một chất ức chế yếu CYP3A4) làm tăng AUC của cilostazol 44% kèm theo tăng 4% AUC của chất chuyển hóa dehydro và tăng 43% AUC của chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy. Dựa trên AUC, hoạt tính dược lý tổng thể của cilostazol tăng 19% khi dùng đồng thời với diltiazem. Dựa trên những dữ liệu này, không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Dùng một liều duy nhất 100 mg cilostazol với 240 ml nước ép bưởi (chất ức chế CYP3A4 ở ruột) không gây ảnh hưởng đáng kể về dược động học của cilostazol. Dựa trên những dữ liệu này, không cần phải điều chỉnh liều. Ảnh hưởng lâm sàng của cilostazol vẫn có thể xảy ra khi dùng lượng nước ép bưởi nhiều hơn.

Sử dụng cilostazol với omeprazol (một chất ức chế CYP2C19) làm tăng AUC của cilostazol 22%, kèm theo tăng 68% AUC của chất chuyển hóa dehydro và giảm 36% AUC của chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy. Dựa trên AUC, hoạt tính dược lý tổng thể của cilostazol tăng 47% khi dùng đồng thời với omeprazol. Dựa trên những dữ liệu này, liều khuyến cáo của cilostazol là 50 mg ngày 2 lần khi dùng đồng thời với omeprazol.

Các chất nền enzym cytochrome P-450

Cilostazol làm tăng 70% AUC của lovastatin (chất nền nhạy cảm cho CYP3A4) và acid β -hydroxy của nó.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời cilostazol với các chất nền CYP3A4 có khoảng điều trị hẹp (ví dụ cisaprid, halofantrin, pimozid, dẫn xuất nấm cựa gà). Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc statin được chuyển hóa bởi CYP3A4 như simvastatin, atorvastatin, lovastatin.

Các chất cảm ứng enzym cytochrome P-450

Ảnh hưởng của các chất gây cảm ứng CYP3A4 và CYP2C19 (như carbamazepin, phenytoin, rifampicin và St. John's wort) lên dược động học của cilostazol chưa được đánh giá. Về mặt lý thuyết, tác dụng kháng tiểu cầu có thể thay đổi và phải được theo dõi cẩn thận khi sử dụng đồng thời cilostazol với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 và CYP2C19.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, hút thuốc lá (gây cảm ứng CYP1A2) làm giảm 18% nồng độ cilostazol trong huyết tương.

Các tương tác khác

Thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với bất kỳ thuốc nào khác có thể gây giảm huyết áp do có khả năng gây hạ huyết áp cộng hưởng với nhịp tim nhanh phản xạ.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Chưa có các dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng cilostazol cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính với sinh sản (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Nguy cơ có thể xảy ra cho con người chưa được biết. Không được dùng cilostazol trong thời gian mang thai (xem mục Chống chỉ định).

Phụ nữ cho con bú

Trong các nghiên cứu trên động vật, cilostazol được tiết vào sữa động vật mẹ. Chưa biết liệu thuốc có được tiết vào sữa người mẹ hay không. Do nguy cơ gây hại cho trẻ bú mẹ, không dùng cilostazol khi đang cho con bú.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu trên động vật, cilostazol không gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Cilostazol có thể gây chóng mặt và bệnh nhân nên được cảnh báo cẩn thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng là đau đầu (chiếm > 30%), tiêu chảy và phân bất thường (chiếm > 15% mỗi loại). Các tác dụng phụ này thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình và đôi khi thuyên giảm khi giảm liều của thuốc.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và khi lưu hành được liệt kê trong bảng sau.

Tần suất xảy ra tương đương với:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$)

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)

Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$)

Rất hiếm gặp ($< 1/10000$)

Không biết (không thể ước lượng từ các dữ liệu hiện có)

Tần suất của các tác dụng không mong muốn quan sát được khi lưu hành thuốc được coi là không biết (không thể ước lượng từ các dữ liệu hiện có).

Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Thường gặp	Bầm máu
	Ít gặp	Thiếu máu
	Hiếm gặp	Kéo dài thời gian chảy máu, tăng tiểu cầu
	Không biết	Khuyh hướng chảy máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu bất sản
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Phản ứng dị ứng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Phù (ngoại biên, mặt), chán ăn
	Ít gặp	Tăng đường huyết, đái tháo đường
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Bồn chồn

Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Đau đầu
	Thường gặp	Chóng mặt
	Ít gặp	Mất ngủ, mơ bất thường
	Không biết	Liệt, giảm cảm giác
Rối loạn mắt	Không biết	Viêm kết mạc
Rối loạn tai và mê đạo	Không biết	Ù tai
Rối loạn tim	Thường gặp	Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, đau thắt ngực, loạn nhịp tim, ngoại tâm thu thất
	Ít gặp	Nhồi máu cơ tim, rung nhĩ, suy tim sung huyết, nhịp tim nhanh trên thất, nhịp nhanh thất, ngắt
Rối loạn mạch	Ít gặp	Xuất huyết mắt, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết không xác định nguyên nhân, hạ huyết áp thể đứng
	Không biết	Nóng bừng mặt, tăng huyết áp, hạ huyết áp, xuất huyết não, xuất huyết phổi, xuất huyết cơ, xuất huyết đường hô hấp, xuất huyết dưới da
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Viêm mũi, viêm họng
	Ít gặp	Khó thở, viêm phổi, ho
	Không biết	Viêm phổi kẽ
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy, phân bất thường
	Thường gặp	Buồn nôn và nôn, khó tiêu, đầy hơi, đau bụng
	Ít gặp	Viêm dạ dày
Rối loạn gan mật	Không biết	Viêm gan, bất thường chức năng gan, vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban, ngứa
	Không biết	Eczema, ban da, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mề đay
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Hiếm gặp	Suy thận, giảm chức năng thận
	Không biết	Đái máu, đái rít
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Thường gặp	Đau ngực, suy nhược
	Ít gặp	Ốn lạnh, mệt mỏi
	Không biết	Sốt, đau
Kết quả xét nghiệm	Không biết	Tăng nồng độ acid uric, tăng urê máu, tăng creatinin máu

Tăng tần suất xảy ra đánh trống ngực và phù ngoại biên đã được báo cáo khi dùng kết hợp cilostazol với các thuốc giãn mạch khác gây nhịp tim nhanh phản xạ như các thuốc chẹn kênh calci dihydropyridin.

Phản ứng có hại duy nhất dẫn đến ngưng điều trị ở $\geq 3\%$ bệnh nhân sử dụng cilostazol là đau đầu. Các nguyên nhân thường gặp khác dẫn đến ngưng điều trị bao gồm đánh trống ngực và tiêu chảy (tỷ lệ 1,1% cho cả hai trường hợp).

Thực chất cilostazol có làm tăng nguy cơ gây chảy máu và nguy cơ này có thể được tăng cường khi sử dụng đồng thời với bất kỳ thuốc nào khác có cùng nguy cơ này.

Nguy cơ chảy máu ở trong mắt có thể cao hơn ở những bệnh nhân bị bệnh tiểu đường.

Tần suất tiêu chảy và đánh trống ngực tăng lên ở những bệnh nhân trên 70 tuổi.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc.

Quá liều

Thông tin về quá liều cấp tính ở người còn hạn chế. Các dấu hiệu và triệu chứng có thể xảy ra là đau đầu, tiêu chảy, nhịp tim nhanh và loạn nhịp tim.

Bệnh nhân cần được giám sát và điều trị hỗ trợ. Tiến hành gây nôn hoặc rửa dạ dày một cách thích hợp.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược trị liệu: Thuốc chống huyết khối, chống kết tập tiểu cầu không phải heparin.

Mã ATC: B01A C23

Các dữ liệu thu được từ 9 nghiên cứu có kiểm soát giả dược (được tiến hành trên 1634 bệnh nhân sử dụng cilostazol) chứng minh rằng cilostazol cải thiện khả năng gắng sức được đánh giá bởi những thay đổi ở khoảng cách đi bộ tuyệt đối (ACD, hoặc khoảng cách đi bộ tối đa) và khoảng cách đi bộ ban đầu (ICD, hoặc khoảng cách đi bộ không đau) sau khi thử nghiệm máy chạy bộ. Sau điều trị 24 tuần với cilostazol 100 mg ngày 2 lần, ACD tăng trung bình 60,4 - 129,1 mét, trong khi ICD trung bình tăng 47,3 - 93,6 mét.

Một phân tích tổng hợp dựa trên sự khác biệt trung bình trên 9 nghiên cứu chỉ ra rằng có sự cải thiện tuyệt đối đáng kể là 42 m ở khoảng cách đi bộ tối đa (ACD) khi dùng cilostazol 100 mg ngày 2 lần so với giả dược. Điều này tương ứng với một sự cải thiện tương đối 100% so với giả dược. Hiệu quả này thấp hơn ở bệnh nhân tiểu đường so với những người không bị tiểu đường.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cilostazol có tác dụng giãn mạch và điều này đã được chứng minh trong các nghiên cứu nhỏ trên người khi đo dòng máu mắt cá chân bằng máy đo biến thiên sức căng. Cilostazol cũng ức chế sự tăng sinh tế bào cơ trơn ở chuột và tế bào cơ trơn của người trong *in vitro*, và ức chế phản ứng phóng thích tiểu cầu của yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu và PF-4 ở tiểu cầu người.

Các nghiên cứu ở động vật và ở người (*in vivo* và *ex vivo*) cho thấy cilostazol gây ức chế thuận nghịch sự kết tập tiểu cầu. Sự ức chế có hiệu quả chống lại một loạt các tác nhân kết tập tiểu cầu (bao gồm ứng suất máu, acid arachidonic, collagen, ADP và adrenalin). Ở người, tác dụng ức chế kéo dài lên đến 12 giờ, và khi ngừng điều trị bằng cilostazol, tác dụng chống kết tập kéo dài đến 48-96 giờ mà không gây tăng kết tập phản ứng. Tác dụng trên tuần hoàn lipid máu đã được kiểm tra ở bệnh nhân dùng cilostazol. Sau 12 tuần, sử dụng cilostazol 100 mg ngày 2 lần làm giảm triglycerid 0,33 mmol/L (15%) và tăng HDL-cholesterol 0,10 mmol/L (10%) so với giả dược.

Một nghiên cứu giai đoạn IV, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát giả dược đã được tiến hành để đánh giá các ảnh hưởng lâu dài của cilostazol, tập trung vào tỷ lệ tử vong và độ an toàn. Tổng cộng có 1439 bệnh nhân bị đau cách hồi và không có bệnh nhân suy tim đã được điều trị bằng cilostazol hoặc giả dược trong thời gian kéo dài đến ba năm. Về tỷ lệ tử vong, tỉ lệ chết quan sát được trong 36 tháng theo phương pháp Kaplan-Meier với thời gian nghiên cứu trung bình 18 tháng là 5,6% (khoảng tin cậy 95% của 2,8 đến 8,4%) đối với cilostazol và 6,8% (khoảng tin cậy 95% của 1,9 đến 11,5%) đối với giả dược. Điều trị dài hạn với cilostazol không làm tăng mối lo ngại về an toàn của thuốc.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi sử dụng đa liều cilostazol 100 mg hai lần mỗi ngày ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch máu ngoại biên, trạng thái hằng định đạt được trong vòng 4 ngày.

Phân bố

95-98% cilostazol được gắn kết với protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Chất chuyển hóa dehydro và 4'-trans-hydroxy gắn kết với protein huyết tương tương ứng là 97,4% và 66%.

Chuyển hóa

Các isoenzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa là cytochrome P-450 CYP3A4, tiếp theo là CYP2C19, và ít hơn là CYP1A2. Hai chất chuyển hóa chính là chất chuyển hóa dehydro có hoạt tính chống kết tập tiểu cầu mạnh gấp 4-7 lần hoạt tính của cilostazol và chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy có hoạt tính bằng một phần năm hoạt tính của cilostazol. Nồng độ trong huyết tương (được đo bởi AUC) của chất chuyển hóa dehydro và 4'-trans-hydroxy là xấp xỉ 41% và xấp xỉ 12% nồng độ cilostazol.

Thải trừ

Thời gian bán thải của cilostazol là 10,5 giờ.

Hai chất chuyển hóa chính là dehydro-cilostazol và 4'-transhydroxy cilostazol có thời gian bán thải tương tự cilostazol.

Cilostazol được thải trừ chủ yếu qua quá trình chuyển hóa và sau đó các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu. Con đường thải trừ chính là nước tiểu (74%), phần còn lại được đào thải qua phân. Không đo được lượng cilostazol không biến đổi được thải trừ trong nước tiểu, và ít hơn 2% liều dùng được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa dehydro-cilostazol. Khoảng 30% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy. Phần còn lại được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa, không quá 5% tổng lượng thải trừ.

Tính tuyến tính/ không tuyến tính

Giá trị C_{max} của cilostazol và các chất chuyển hóa chính của nó tăng ít hơn so với tỷ lệ tăng liều dùng. Tuy nhiên, giá trị AUC của cilostazol và các chất chuyển hóa của nó tăng xấp xỉ tỷ lệ tăng tương ứng của liều dùng.

Chưa có bằng chứng cho thấy cilostazol gây cảm men gan.

Dược động học của cilostazol và các chất chuyển hóa của nó không bị ảnh hưởng đáng kể bởi tuổi tác hoặc giới tính ở những người khỏe mạnh trong độ tuổi từ 50 đến 80.

Suy thận

Ở bệnh nhân bị suy thận nặng, tỷ lệ cilostazol tự do cao hơn 27% và cả Cmax và AUC thấp hơn tương ứng là 29% và 39% so với người có chức năng thận bình thường. Ở bệnh nhân suy thận nặng, giá trị Cmax và AUC của chất chuyển hóa dehydro thấp hơn tương ứng là 41% và 47% so với người có chức năng thận bình thường. Ở người suy thận nặng, giá trị Cmax và AUC của 4¹-trans-hydroxy cilostazol cao hơn tương ứng là 173% và 209%. Không được dùng thuốc này cho bệnh nhân có thanh thải creatinin ≤ 25 ml/phút (xem mục Chống chỉ định).

Suy gan

Không có dữ liệu ở những bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng và do cilostazol được chuyển hóa mạnh bởi các men gan, chống chỉ định dùng cilostazol cho những bệnh nhân này (xem mục Chống chỉ định).

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Cilostazol và một số chất chuyển hóa của nó có tác dụng ức chế phosphodiesterase III, ngăn chặn giáng hóa AMP vòng, dẫn đến tăng cAMP trong một loạt các mô bao gồm tiểu cầu và các mạch máu. Cũng như với các thuốc co bóp tim tích cực và giãn mạch khác, cilostazol gây các tổn thương tim mạch ở chó. Các tổn thương này không quan sát thấy ở chuột cống và khỉ và được coi là loài cụ thể. Kiểm tra QTc ở chó và khỉ cho thấy không có sự kéo dài sau khi dùng cilostazol hoặc chất chuyển hóa của nó.

Các nghiên cứu về đột biến cho kết quả âm tính trong nghiên cứu đột biến gen vi khuẩn, sửa chữa DNA vi khuẩn, đột biến gen tế bào động vật có vú và sai lệch nhiễm sắc thể tủy xương chuột *in vivo*. Trong các thử nghiệm *in vitro* trên tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc, cilostazol có tác dụng yếu nhưng làm tăng đáng kể tần suất sai lệch nhiễm sắc thể. Không quan sát thấy khả năng gây ung thư trong các nghiên cứu gây ung thư kéo dài hai năm khi cho chuột cống uống liều lên đến 500 mg/kg/ngày, và chuột nhắt với liều lên đến 1000 mg/kg/ngày.

Khi cho chuột dùng thuốc trong thời gian mang thai, trọng lượng thai nhi giảm. Ngoài ra, đã ghi nhận sự gia tăng các bất thường bên ngoài, nội tạng và xương của bào thai chuột ở các mức liều cao. Ở mức liều thấp hơn, đã quan sát thấy sự chậm hóa xương. Dùng thuốc ở cuối thai kỳ dẫn đến tăng tần suất thai chết lưu và giảm trọng lượng thai nhi. Đã quan sát thấy sự tăng tần suất chậm hóa xương của xương ức ở thỏ.

CÁC ĐẶC TÍNH CỦA THUỐC

Tính tương kỵ

Không áp dụng

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Bảo quản

Bảo quản ở dưới 30°C.

Để xa tầm tay trẻ em

Đóng gói

Vỉ (PVC/ PVdC/Alu) chứa 14 viên nén. Hộp giấy chứa 2 vỉ hoặc 4 vỉ cùng tờ hướng dẫn sử dụng.

NHÀ SẢN XUẤT

EGIS PHARMACEUTICALS Private Limited Company

Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary

Nhà máy: 1165 Budapest, Bökényföldi út 118-120., Hungary

**TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG**

Phạm Thị Vân Hạnh