

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



PONTAZOL

Viên nén Cilostazol 50 mg/100 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén có chứa:

Hoạt chất:

Viên nén Cilostazol 50 mg: Cilostazol50 mg

Viên nén Cilostazol 100 mg: Cilostazol100 mg

Tá dược vừa đủ: Cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat 200, hydroxypropyl cellulose, natri croscarmellose, magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, hai mặt phẳng, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Cilostazol được chỉ định để cải thiện khoảng cách đi bộ tối đa và không đau ở những bệnh nhân bị đau cách hồi, không đau khi nghỉ ngơi và không có bằng chứng hoại tử mô ngoại vi (bệnh động mạch ngoại vi Fontaine giai đoạn II).

Cilostazol là liệu pháp thay thế cho những bệnh nhân có điều chỉnh lối sống (bao gồm ngừng hút thuốc và các chương trình tập thể dục (có giám sát)) và các biện pháp can thiệp thích hợp khác nhưng không cải thiện đầy đủ các triệu chứng đau cách hồi.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều khuyến cáo của cilostazol là 100 mg x 2 lần/ngày.

Nên bắt đầu cilostazol bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong giám sát đau cách hồi.

Bác sĩ nên đánh giá bệnh nhân sau 3 tháng điều trị với mục đích ngừng cilostazol nếu không thấy tác dụng hoặc các triệu chứng không được cải thiện.

Bệnh nhân đang điều trị bằng cilostazol nên tiếp tục điều chỉnh lối sống (ngừng hút thuốc và tập luyện), và các can thiệp dược lý (như hạ lipid máu và điều trị chống kết tập tiểu cầu) để giảm nguy cơ biến cố tim mạch. Cilostazol không thể thay thế cho các phương pháp điều trị này.

Khuyến cáo giảm liều xuống 50 mg x 2 lần/ngày ở những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế mạnh CYP3A4, như một số macrolid, thuốc kháng nấm azol, chất ức chế protease hoặc thuốc ức chế mạnh CYP2C19, như omeprazol.

Người cao tuổi

Không có yêu cầu đặc biệt về liều cho người cao tuổi.

Trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của cilostazol ở trẻ em.

Suy thận

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

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan vừa hay nặng. Vì cilostazol được chuyển hóa nhiều bởi các enzym gan, nên chống chỉ định cho bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên uống cilostazol 30 phút trước bữa ăn sáng và bữa ăn tối. Dùng cilostazol với thức ăn được chứng minh làm tăng nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) của cilostazol, có thể liên quan đến tăng tần suất các phản ứng không mong muốn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Suy thận nặng: độ thanh thải creatinin ≤ 25 ml/phút.
- Suy gan trung bình hoặc nặng.
- Suy tim sung huyết.
- Phụ nữ mang thai.
- Bệnh nhân có bất kỳ xu hướng chảy máu đã biết nào (như loét đường tiêu hóa đang hoạt động, đột quỵ xuất huyết gần đây (trong vòng sáu tháng), bệnh vông mạc dải tháo đường tăng sinh, tăng huyết áp được kiểm soát kém).
- Bệnh nhân có tiền sử nhanh nhịp thất, rung thất hoặc ngoại tâm thu thất đa ổ, đã hoặc chưa được điều trị đầy đủ và ở những bệnh nhân kéo dài khoảng QTc.
- Bệnh nhân có tiền sử rối loạn nhịp nhanh nghiêm trọng.
- Bệnh nhân được điều trị đồng thời với hai hoặc nhiều thuốc chống kết tập hoặc chống đông máu bổ sung (như acid acetylsalicylic, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban hoặc apixaban).
- Bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng qua, hoặc đã can thiệp mạch vành trong 6 tháng qua.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Sự phù hợp của điều trị với cilostazol nên được xem xét cẩn thận cùng với các lựa chọn điều trị khác như tái thông mạch máu.

Dựa trên cơ chế hoạt động, cilostazol có thể gây nhanh nhịp tim, đánh trống ngực, rối loạn nhịp tim nhanh và/hoặc hạ huyết áp. Sự gia tăng nhịp tim liên quan đến cilostazol khoảng 5 đến 7 bpm; do đó, ở những bệnh nhân có nguy cơ, điều này có thể gây ra các cơn đau thắt ngực.

Bệnh nhân có thể tăng nguy cơ gặp phải các tác dụng phụ nghiêm trọng về tim do tăng nhịp tim, như bệnh nhân có bệnh mạch vành ổn định, nên được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị với cilostazol, chống chỉ định cilostazol ở những bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, hoặc nhồi máu cơ tim/can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng qua, hoặc tiền sử loạn nhịp nhanh nghiêm trọng.

Cần thận trọng khi kê đơn cilostazol cho bệnh nhân ngoại tâm thu nhĩ hoặc thất và bệnh nhân rung hoặc cuồng nhĩ.

Bệnh nhân nên được cảnh báo để báo cáo bất kỳ trường hợp chảy máu hoặc dễ bầm tím nào trong khi điều trị. Trong trường hợp chảy máu võng mạc, nên ngừng dùng cilostazol.

Do tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của cilostazol, có thể tăng nguy cơ chảy máu khi kết hợp với phẫu thuật (bao gồm các phương pháp xâm lấn nhỏ như nhổ răng). Nếu bệnh nhân cần phẫu thuật không cấp thiết và không cần tác dụng chống kết tập tiểu cầu, nên ngừng cilostazol 5 ngày trước khi phẫu thuật.

Hiếm hoặc rất hiếm gặp những báo cáo về các 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. Hầu hết bệnh nhân hồi phục khi ngừng sử dụng cilostazol. Tuy nhiên, một số trường hợp giảm toàn thể huyết cầu và thiếu máu bất sản đã dẫn đến tử vong.

Ngoài việc báo cáo các đợt chảy máu và dễ bầm tím, bệnh nhân cần được cảnh báo để báo cáo kịp thời bất kỳ dấu hiệu nào có thể gợi ý sự phát triển sớm của rối loạn máu như sốt và đau họng. Cần tiến hành đo công thức máu đầy đủ nếu nghi ngờ nhiễm trùng hoặc có bất kỳ bằng chứng lâm sàng nào khác về rối loạn máu. Cần ngừng sử dụng cilostazol ngay nếu có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm về bất thường huyết học.

Trong trường hợp bệnh nhân dùng thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc CYP2C19, nồng độ cilostazol trong huyết tương được chứng minh là tăng lên. Trong những trường hợp này, nên dùng liều cilostazol 50 mg x 2 lần/ngày.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với bất kỳ thuốc nào có khả năng làm giảm huyết áp do có thể gây hạ huyết áp cùng với nhanh nhịp tim phản xạ.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với bất kỳ tác nhân ức chế kết tập tiểu cầu khác.

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc hội chứng kém hấp thu glucose và galactose (các bệnh di truyền hiếm gặp) không nên dùng thuốc.

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu đầy đủ về sử dụng cilostazol ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn cho con người không được xác định. Không dùng cilostazol trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Cilostazol đi vào sữa mẹ đã được báo cáo trong các nghiên cứu trên động vật. Chưa rõ sự bài tiết của cilostazol trong sữa mẹ ở con người. Do tác dụng có hại tiềm tàng ở trẻ sơ sinh được bú sữa mẹ có điều trị, không khuyến cáo sử dụng cilostazol trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản

Cilostazol làm suy giảm có hồi phục khả năng sinh sản của chuột cái nhưng không làm suy giảm khả năng sinh sản ở các loài động vật khác. Không rõ ý nghĩa lâm sàng.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Cilostazol là một chất ức chế PDE III có hoạt tính chống kết tập tiểu cầu. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những đối tượng khỏe mạnh, cilostazol được dùng 150 mg x 2 lần/ngày trong 5 ngày không kéo dài thời gian chảy máu.

Acid acetylsalicylic (ASA)

Dùng đồng thời ASA với cilostazol trong thời gian ngắn (≤ 4 ngày) gợi ý tăng 23-25% khả năng ức chế kết tập tiểu cầu *ex vivo* do ADP so với ASA đơn thuần.

Không có xu hướng rõ ràng về tần suất tác dụng phụ xuất huyết ở bệnh nhân dùng cilostazol và ASA cao hơn so với bệnh nhân dùng giả dược và các liều tương đương của ASA.

Clopidogrel và các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác

Dùng đồng thời cilostazol và clopidogrel không có bất kỳ ảnh hưởng nào đến số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin (PT) hoặc thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT). Tất cả các đối tượng khỏe mạnh trong nghiên cứu đều có thời gian chảy máu kéo dài khi chỉ dùng clopidogrel và việc dùng đồng thời với cilostazol không làm tăng thêm đáng kể thời gian chảy máu. Thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với bất kỳ loại thuốc nào có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Cần lưu ý theo dõi thời gian chảy máu trong các khoảng thời gian. Chống chỉ định cilostazol ở những bệnh nhân dùng thêm hai thuốc chống kết tập/chống đông máu trở lên.

Ghi nhận tỷ lệ xuất huyết cao hơn khi sử dụng đồng thời clopidogrel, ASA và cilostazol trong thử nghiệm CASTLE.

Thuốc uống chống đông máu như warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng dùng liều duy nhất, không ghi nhận sự ức chế chuyển hóa của warfarin hoặc ảnh hưởng đến các thông số đông máu (PT, aPTT, thời gian chảy máu). Tuy nhiên, nên thận trọng ở những bệnh nhân dùng cả cilostazol và thuốc chống đông máu bất kỳ, và cần theo dõi thường xuyên để giảm khả năng chảy máu.

Điều trị bằng cilostazol được chống chỉ định ở những bệnh nhân dùng thêm hai thuốc chống kết tập/chống đông máu trở lên.

Thuốc ức chế enzym cytochrom P-450 (CYP)

Cilostazol được chuyển hóa rộng rãi bởi các enzym CYP, đặc biệt là CYP3A4 và CYP2C19 và ở mức độ thấp hơn là CYP1A2. Chất chuyển hóa dehydro, có hiệu lực gấp 4-7 lần cilostazol trong việc ức chế kết tập tiểu cầu, hầu như được hình thành chủ yếu qua CYP3A4. Chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy, có hiệu lực bằng 1/5 so với cilostazol, hầu như được hình thành chủ yếu qua CYP2C19. Do đó, thuốc ức chế CYP3A4 (như một số macrolid, kháng nấm azol, chất ức chế protease) hoặc CYP2C19 (như thuốc ức chế bơm proton, PPI) làm tăng tổng hoạt tính dược lý và có thể có khả năng làm tăng tác dụng không mong muốn của cilostazol. Do đó, đối với những bệnh nhân dùng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP2C19 mạnh, liều khuyến cáo là 50 mg x 2 lần/ngày.

Dùng cilostazol với erythromycin (một chất ức chế CYP3A4) làm tăng AUC của cilostazol lên 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.

Dùng đồng thời cilostazol với ketoconazol (một chất ức chế CYP3A4) 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 x 2 lần/ngày khi có mặt ketoconazol và các thuốc tương tự (như itraconazol).

Dùng cilostazol với diltiazem (một chất ức chế CYP3A4 yếu) dẫn đến tăng AUC của cilostazol lên 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 điều chỉnh liều.

Dùng một liều duy nhất 100 mg cilostazol với 240 ml nước bưởi (chất ức chế CYP3A4 ở ruột) không có ảnh hưởng đáng chú ý đến dược động học của cilostazol. Dựa trên những dữ liệu này, không cần điều chỉnh liều. Tác dụng liên quan đến lâm sàng đối với cilostazol vẫn có thể có với lượng nước bưởi cao hơn.

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

Cơ chất enzym cytochrom P-450

Cilostazol đã được chứng minh làm tăng AUC của lovastatin (cơ chất nhạy cảm với CYP3A4) và axit β -hydroxy của nó lên 70%. Cần thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với các cơ chất CYP3A4 có chỉ số điều trị hẹp (như cisaprid, halofantrin, pimozid, dẫn xuất ergot). Thận trọng trong trường hợp dùng đồng thời với statin được chuyển hóa bởi CYP3A4, như simvastatin, atorvastatin và lovastatin.

Chất cảm ứng enzym cytochrom P-450

Tác dụng của các chất cảm ứng CYP3A4 và CYP2C19 (như carbamazepin, phenytoin, rifampicin và St. John's wort) trên dược động học của cilostazol chưa được đánh giá. Về mặt lý thuyết, tác dụng chống kết tập tiểu cầu có thể bị thay đổi và cần được theo dõi cẩn thận khi dùng đồng thời cilostazol với các chất cảm ứng CYP3A4 và CYP2C19.

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

Các tương tác có khả năng khác

Cần thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với bất kỳ thuốc nào khác có khả năng làm giảm huyết áp do có thể có tác dụng hạ huyết áp cộng với nhịp tim nhanh phản xạ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng có hại được báo cáo phổ biến nhất trong các thử nghiệm lâm sàng là đau đầu (> 30%), tiêu chảy và phân bất thường (> 15% mỗi phản ứng). Những phản ứng này thường có cường độ nhẹ đến trung bình và đôi khi được giảm bớt khi giảm liều.

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$):

Hệ thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, phân bất thường.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$):

Máu và hệ bạch huyết: Bầm máu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Phù (ngoại vi, mặt), chán ăn.

Hệ thần kinh: Chóng mặt.

Tim: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, cơn đau thắt ngực, loạn nhịp tim, loạn nhịp ngoại tâm thu thất.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm mũi, viêm họng.

Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn, khó tiêu, đầy hơi, đau bụng.

Da và mô dưới da: Phát ban, ngứa.

Toàn thân và tại chỗ: Đau ngực, suy nhược.

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$):

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.

Hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng đường huyết, đái tháo đường.

Tâm thần: Lo âu.

Thần kinh: Mất ngủ, những giấc mơ bất thường.

Tim: Nhồi máu cơ tim, rung nhĩ, suy tim sung huyết, nhịp nhanh trên thất, nhịp nhanh thất, ngất.

Mạch máu: Xuất huyết mắt, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết không đặc hiệu, hạ huyết áp tư thế đứng.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở, viêm phổi, ho.

Tiêu hóa: Viêm dạ dày.

Cơ xương và mô liên kết: Đau cơ.

Toàn thân và tại chỗ: Ớn lạnh, khó chịu.

Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$):

Máu và hệ bạch huyết: Kéo dài thời gian chảy máu, tăng tiểu cầu.

Thận và tiết niệu: Suy thận.

Chưa rõ tần suất:

Máu và hệ bạch huyết: Xu 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.

Hệ thần kinh: Liệt nhẹ, giảm xúc giác.

Mắt: Viêm kết mạc.

Tai và mê cung: Ò tai.

Mạch máu: Nóng bừng, tăng huyết áp, hạ huyết áp, xuất huyết não, xuất huyết phổi, xuất huyết cơ, xuất huyết đường hô hấp, xuất huyết dưới da.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm phổi kẽ.

Gan mật: Viêm gan, chức năng gan bất thường, vàng da.

Da và mô dưới da: Chàm, phát ban trên da, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mày đay.

Thận và tiết niệu: Đái rắt, đái ra máu.

Toàn thân và tại chỗ: Sốt, đau.

Xét nghiệm: Tăng nồng độ acid uric, tăng urê máu, tăng creatinin máu.

Tăng tần suất tim đập nhanh và phù ngoại vi được ghi nhận khi kết hợp cilostazol với các thuốc giãn mạch khác làm nhanh nhịp tim phản xạ, như thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridin.

Tác dụng ngoại ý duy nhất dẫn đến việc ngừng điều trị ở $\geq 3\%$ bệnh nhân được điều trị bằng cilostazol là đau đầu. Các nguyên nhân ngừng thuốc thường xuyên khác bao gồm tim đập nhanh và tiêu chảy (cả hai 1,1%).

Cilostazol có thể làm tăng nguy cơ chảy máu và nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng chung với bất kỳ tác nhân nào có khả năng này.

Nguy cơ chảy máu nội nhãn có thể cao hơn ở bệnh nhân đái tháo đường.

Ghi nhận tăng tần suất tiêu chảy và tim đập nhanh ở những bệnh nhân trên 70 tuổi.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

Bệnh nhân cần được theo dõi và điều trị hỗ trợ. Nên làm rỗng dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày, nếu thích hợp.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống huyết khối, chất ức chế kết tập tiểu cầu trừ heparin.

Mã ATC: B01AC23

Cơ chế hoạt động

Cilostazol và một số chất chuyển hóa là chất ức chế phosphodiesterase III ngăn chặn sự phân hủy AMP vòng, dẫn đến tăng cAMP trong nhiều loại mô bao gồm cả tiểu cầu và mạch máu.

Tác dụng dược lý

Từ dữ liệu trong 9 nghiên cứu đối chứng với giả dược (trong đó 1.634 bệnh nhân dùng cilostazol), kết luận rằng cilostazol cải thiện khả năng tập luyện được đánh giá bằng những thay đổi trong Khoảng cách đi khập khiễng tuyệt đối (ACD, hoặc khoảng cách đi bộ tối đa) và Khoảng cách đi khập khiễng ban đầu (ICD, hoặc khoảng cách đi bộ không gây đau) khi thử nghiệm trên máy chạy bộ. Sau khi điều trị 24 tuần, cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày tăng ACD trung bình dao động từ 60,4 - 129,1 m, trong khi mức tăng ICD dao động từ 47,3 - 93,6 m.

Một phân tích tổng hợp dựa trên chênh lệch trung bình có trọng số trong 9 nghiên cứu chỉ ra rằng có cải thiện đáng kể về tổng thể tuyệt đối so với ban đầu là 42 m trong khoảng cách đi bộ tối đa (ACD) đối với cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày so với sự cải thiện ghi nhận khi dùng giả dược. Điều này tương ứng với sự cải thiện tương đối 100% so với giả dược. Tác dụng này xuất hiện ở bệnh nhân đái tháo đường thấp hơn so với bệnh nhân không đái tháo đường.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy cilostazol có tác dụng giãn mạch và điều này đã được chứng minh trong các nghiên cứu nhỏ ở người, nơi lưu lượng máu đến mắt cá chân được đo bằng phương pháp chụp cắt lớp vi tính toàn thân. Cilostazol cũng ức chế sự tăng sinh tế bào cơ trơn trong tế bào cơ trơn chuột và người *in vitro*, ức chế phản ứng giải phóng tiểu cầu của yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu và PF-4 trong tiểu cầu người.

Các nghiên cứu trên động vật và trên người (*in vivo* và *ex vivo*) đã chỉ ra rằng cilostazol gây ra sự ức chế có hồi phục kết tập tiểu cầu. Sự ức chế có hiệu quả chống lại một phạm vi của sự kết tập (bao gồm lực đè lên nội mạc, acid arachidonic, collagen, ADP và adrenalin); ở người, sự ức chế kéo dài đến 12 giờ, và khi ngừng sử dụng cilostazol, sự kết tập xảy ra trong vòng 48-96 giờ, mà không tăng kết tập hồi phục. Đã kiểm tra tác dụng trên lipid huyết tương tuần hoàn ở những bệnh nhân dùng cilostazol. Sau 12 tuần, so với giả dược, cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày làm giảm chất béo trung tính 0,33 mmol/l (15%) và tăng 0,10 mmol/l (10%) HDL-cholesterol.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi dùng đa liều cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày ở bệnh nhân mắc bệnh mạch máu ngoại vi, trạng thái ổn định sẽ đạt được trong vòng 4 ngày.

Hấp thu

C_{max} của cilostazol và các chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn tăng thấp hơn tỷ lệ khi tăng liều. Tuy nhiên, AUC của cilostazol và các chất chuyển hóa tăng tỷ lệ với liều.

Phân bố

95-98% cilostazol liên kết với protein, chủ yếu là với albumin. Tỷ lệ chất chuyển hóa dehydro và 4'-trans-hydroxy liên kết với protein lần lượt là 97,4% và 66%.

Chuyển hóa

Thời gian bán thải biểu kiến của cilostazol là 10,5 giờ. Có hai chất chuyển hóa chính, dehydro-cilostazol và 4'-trans-hydroxy cilostazol, cả hai đều có thời gian bán thải biểu kiến tương tự nhau. Chất chuyển hóa dehydro có hoạt tính chống kết tập tiểu cầu gấp 4-7 lần hợp chất gốc và chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy có hoạt tính bằng 1/5 lần hợp chất gốc. Nồng độ huyết tương (được đo bằng AUC) của chất chuyển hóa dehydro và 4'-trans-hydroxy tương đương 41% và 12% nồng độ cilostazol.

Cilostazol được thải trừ chủ yếu qua quá trình chuyển hóa và sau đó bài tiết chất chuyển hóa qua nước tiểu. Các enzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa là cytochrom P-450 CYP3A4, ở mức độ thấp hơn là CYP2C19, và thậm chí ở mức độ thấp hơn là CYP1A2.

Không có bằng chứng cho thấy cilostazol cảm ứng các enzym gan microsom.

Thải trừ

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

Người cao tuổi

Dược động học của cilostazol và các chất chuyển hóa không bị ảnh hưởng đáng kể bởi tuổi tác hoặc giới tính ở những đối tượng khỏe mạnh từ 50-80 tuổi.

Ở những người bị suy thận nặng, phần cilostazol tự do cao hơn 27% và cả C_{max} và AUC thấp hơn lần lượt 29% và 39% so với người có chức năng thận bình thường. C_{max} và AUC của chất chuyển hóa dehydro ở người suy thận nặng thấp hơn lần lượt 41% và 47% so với người có chức năng thận bình thường. C_{max} và AUC của 4'-trans-hydroxy cilostazol cao hơn 173%

và 209% ở người suy thận nặng. Thuốc không được dùng cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 25 ml/phút.

Suy gan

Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng và vì cilostazol được chuyển hóa nhiều nhờ các enzym gan, không sử dụng thuốc cho những bệnh nhân này.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

JP.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tír Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

