



Rx 2. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

CILOSTAZOL ODT SOHA 50
CILOSTAZOL ODT SOHA 100

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

	Thành phần hoạt chất	Thành phần tá dược
CILOSTAZOL ODT SOHA 50	Mỗi viên nén phân tán trong miệng chứa: Cilostazol 50,0 mg	Corn starch, Microcrystalline cellulose (MCC 101), Croscopovidone, Carmellose, Hypromellose (HPMC E6), Magnesium stearate, Colloidal silicon dioxide, Aspartame, Mannitol.
CILOSTAZOL ODT SOHA 100	Mỗi viên nén phân tán trong miệng chứa: Cilostazol 100,0 mg	

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phân tán trong miệng.

Mô tả: Viên nén hình trụ dẹt, màu trắng, hai mặt lõm, thành và cạnh viên lành lặn.

3. 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).

Thận trọng: Hiệu quả của cilostazol trên nhồi máu não chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị nhồi máu não không triệu chứng.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Thuốc được dùng theo đường uống. Thuốc này có thể uống với nước hoặc không cần nước vì khi đặt trên lưỡi thuốc sẽ được hòa tan bởi nước bọt.

Không được dùng thuốc với nước ép bưởi chùm.

Không nên uống thuốc ở tư thế nằm mà không có nước.

Lấy thuốc ra khỏi bao bì trước khi uống vì bao bì có các góc cứng, sắc có thể đâm thủng niêm mạc thực quản, gây thủng và dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng như viêm trung thất.

Liều dùng:

Người lớn: 100 mg cilostazol (tương đương với 1 viên CILOSTAZOL ODT SOHA 100 hoặc 2 viên CILOSTAZOL ODT SOHA 50) x 2 lần/ngày.

Liều lượng có thể tăng hoặc giảm tùy thuộc vào độ tuổi và triệu chứng.



Chú ý khi sử dụng:

Không nên dùng cilostazol cho những bệnh nhân bị nhồi máu não cho đến khi tình trạng bệnh đã ổn định.

- Khi dùng cilostazol cho những bệnh nhân bị nhồi máu não:

- + Cần thận trọng để tránh tương tác với các thuốc khác, như các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.
- + Cần thận khi dùng thuốc cho những bệnh nhân huyết áp cao kéo dài, cần kiểm soát huyết áp một cách đầy đủ trong khi điều trị với cilostazol.
- Nếu ghi nhận có tăng nhịp mạch quá mức ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch vành trong khi điều trị với cilostazol, 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.
- Cilostazol là một thuốc có tác dụng ức chế cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 (PDE3). Các nghiên cứu so sánh dài hạn về các thuốc ức chế PDE3 (milrinone và vesnarinone) ở những bệnh nhân bị suy tim sung 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 này thấp hơn so với những bệnh nhân dùng giả dược. Ngoài ra, tiên lượng sau khi điều trị kéo dài với các chất ức chế PDE3, bao gồm cả cilostazol, chưa được xác định ở những bệnh nhân không bị suy tim sung huyết.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với cilostazol hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Người bệnh có khuynh hướng dễ chảy máu (bệnh máu khó đông, mao mạch dễ vỡ, xuất huyết nội sọ, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết đường tiết niệu, ho ra máu, chảy máu dịch kính,...) do có thể thúc đẩy chảy máu.
- Bệnh nhân suy tim sung huyết do có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng.
- Phụ nữ có thai hoặc có thể có thai.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo

Bệnh nhân cần được phỏng vấn cẩn thận về các triệu chứng đau thắt ngực (như đau ngực,...), vì việc điều trị bằng cilostazol có thể làm tăng nhịp mạch, 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 cilostazol dài hạn ở một nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của thuốc trong việc phòng ngừa nhồi máu não tái phát. Ngoài ra, cơn đau thắt ngực cũng được ghi nhận ở một số bệnh nhân điều trị bằng cilostazol.

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.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân sau đây:

Bệnh nhân đang có kinh nguyệt (có nguy cơ gây chảy máu).

- Bệnh nhân có xu hướng chảy máu hoặc có cơ địa dễ bị chảy máu (có nguy cơ gây chảy máu).
- Bệnh nhân bị hẹp động mạch vành (nhịp mạch tăng có thể gây ra cơn đau thắt ngực).
- Bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc có bất thường về dung nạp glucose (có thể xảy ra phản ứng phụ xuất huyết).
- Bệnh nhân bị cao huyết áp nặng với huyết áp cao liên tục (như bệnh cao huyết áp ác tính). 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 nhóm chứng khác (40,2 tuần so với 43,5 tuần).
- Những bệnh nhân sử dụng cilostazol 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.

Bệnh nhân suy thận

Có thể làm giảm chức năng thận. Nồng độ chất chuyển hóa cilostazol trong máu tăng đã được báo cáo.

Bệnh nhân suy gan:

Bệnh nhân suy gan nặng: Nồng độ Cilostazol trong máu có thể tăng.

Bệnh nhân cao tuổi

Ở người cao tuổi, nhìn chung các chức năng sinh lý bị suy yếu. Hãy cẩn thận bằng cách giảm liều dùng.

Bệnh nhân trẻ em

Chưa có dữ liệu về tính an toàn của việc sử dụng cilostazol ở trẻ em.

Các thận trọng khác

- Trong một nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của cilostazol 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 cilostazol (11/520 bệnh nhân) So với ở nhóm giả dược (1/523 bệnh nhân).
- Có 1 báo cáo ở ngoài Nhật Bản chỉ ra rằng: dùng kết hợp lovastatin 80 mg (thuốc ức chế HMG-CoA reductase) với cilostazol 100 mg đã làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của lovastatin là 64% so với khi chỉ dùng lovastatin.
- 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 sự dày lên của cơ thất trái tim và tổn thương động mạch vành. Liều không gây độc là 30mg/kg/ngày trong 13 tuần và 12mg/kg/ngày trong 52 tuần. Những thay đổi ở tim này không ghi nhận 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.

Tá dược

Thuốc này có chứa 1,25 mg aspartame trong mỗi viên. Aspartame bị thủy phân tại ống tiêu hóa khi dùng đường uống. Một trong những sản phẩm thủy phân chính là phenylalanine. Điều này có thể nguy hiểm đối với những người mắc chứng phenylketon niệu (PKU), một chứng rối loạn di truyền hiếm gặp gây tích phenylalanine do cơ thể không thể đào thải phenylalanine như bình thường.

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

Phụ nữ có thai

Không được dùng cilostazol cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng sẽ có thai (các nghiên cứu về tính sinh quái thai và các nghiên cứu trước 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).

Phụ nữ con bú

Cần nhắc lợi ích/ nguy cơ khi tiếp tục/ ngừng cho bú trong thời gian sử dụng thuốc này. (Các nghiên cứu ở chuột đã cho thấy là cilostazol được phân bố vào sữa ở chuột đang cho con bú).

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

Chưa có nghiên cứu về tác dụng của cilostazol khi lái xe. Đã ghi nhận một số bệnh nhân bị choáng váng hoặc chóng mặt khi đang dùng cilostazol, những bệnh nhân như thế cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

9.1. Tương tác thuốc

Cilostazol được chuyển hóa chủ yếu bởi các enzyme chuyển hóa ở gan, chủ yếu là CYP3A4 và một phần bởi CYP2C19.

Thận trọng khi dùng kết hợp. Cần thận trọng khi dùng kết hợp cilostazol 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 tập tiểu cầu (như aspirin, ticlopidine)	Nếu xảy ra chảy máu thì xu hướng chảy máu có thể tăng lên. Khi cilostazol kết hợp với những thuốc này, cần tiến	Vì cilostazol có tác dụng ức chế sự kết tập tiểu cầu, khi dùng với các thuốc này có thể làm tăng xu hướng chảy máu.



hydrochloride, và clopidogrel sulfate). Thuốc làm tan huyết khối (như urokinase và alteplase). Prostaglandin E1 hoặc các dẫn xuất của nó (như alprostadil và limaprost alfadex).	hành các thử nghiệm về đông máu dự đoán các tác dụng không mong muốn như xuất huyết.	
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 Nước ép bưởi.	Tác dụng của cilostazol có thể tăng lên khi dùng kết hợp với các thuốc này. Cần giảm liều cilostazol hoặc khởi đầu với liều thấp khi dùng kết hợp với các thuốc này. Bệnh nhân cần thận trọng không uống nước ép bưởi chùm trong khi sử dụng cilostazol.	Nồng độ cilostazol trong máu tăng lên khi cilostazol được dùng kết hợp với các thuốc này hoặc các thành phần trong nước bưởi gây ức chế enzyme chuyển hóa thuốc CYP3A4.
Chất ức chế enzyme chuyển hóa CYP2C19 (như omeprazol)	Tác dụng của cilostazol có thể tăng lên khi dùng kết hợp với các thuốc này. Cần giảm liều cilostazol hoặc khởi đầu với liều thấp khi dùng kết hợp với các thuốc này.	Nồng độ cilostazol trong máu tăng lên khi cilostazol được dùng kết hợp với các thuốc này gây ức chế enzyme CYP2C19.

9.2. Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt các phản ứng có hại

Tần suất của các phản ứng có hại được phân loại như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), không biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn sau đây, vì vậy hãy theo dõi chặt chẽ và thực hiện các biện pháp thích hợp như ngừng dùng thuốc nếu quan sát thấy bất kỳ bất thường nào.

Các phản ứng phụ có ý nghĩa lâm sàng



Suy tim sung huyết (dưới 0,1%), nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực và nhịp tim nhanh thất (chưa rõ tần suất)

- Xuất huyết: Xuất huyết nội sọ như xuất huyết não (chưa rõ tần suất) (các triệu chứng sớm của xuất huyết nội sọ bao gồm nhức đầu, buồn nôn, nôn, rối loạn ý thức và liệt nửa người), xuất huyết đáy mắt (dưới 0,1%), xuất huyết phổi, chảy máu mũi (tỷ lệ mắc chưa rõ).
- Loét dạ dày/tá tràng (dưới 0,1-5%): Có thể xảy ra tình trạng loét dạ dày/tá tràng kèm theo xuất huyết.
- Giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu, chứng mất bạch cầu hạt (chưa rõ tần suất).
- 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 ái toan 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 như dùng corticosteroid.
- Rối loạn chức năng gan (<0,1%) và vàng da (chưa rõ tần suất): Có thể xảy ra tình trạng tăng AST (GOT), ALT (GPT), phosphatase kiềm (ALP) hoặc LDH và vàng da.
- Suy chức năng thận cấp (chưa rõ tần suất).

Các phản ứng bất lợi khác

Tần suất/ Cơ quan	≥ 5%	0,1% - 5%	< 0,1%	Chưa rõ tần suất *
Quá mẫn cảm		Ban, phát ban, ngứa	Nổi mào đay	Nhạy cảm với ánh sáng, ban đỏ
Hệ tuần hoàn		Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, bốc hỏa, rung nhĩ, nhịp tim nhanh trên thất, ngoại tâm thu trên thất, ngoại tâm thu thất và các loạn nhịp tim khác.	Tăng huyết áp	Giảm huyết áp
Hệ thần kinh – tâm thần	Đau đầu/ Cảm giác nặng đầu	Buồn ngủ, chóng mặt, mất ngủ, tê	Run, cứng vai	Ngất xỉu/ mất ý thức tạm thời
Hệ tiêu hóa		Đau bụng, buồn nôn, nôn, chán ăn, tiêu chảy, ợ		Khô miệng



		nóng, chướng bụng, vị giác bất thường		
Huyết học				Thiếu máu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan
Xuất huyết		Xuất huyết dưới da	Huyết niệu	
Gan		Tăng AST, ALT, Al-P và LDH		
Thận		Tăng acid uric, đi tiểu thường xuyên		Tăng nitơ máu, creatinine, các vấn đề về tiết niệu.
Phản ứng bất lợi khác		Phù nề, đau ngực, ù tai, mệt mỏi, sốt	Đỏ mề hôi, đau, yếu, lượng đường trong máu tăng cao, rụng tóc	Viêm kết mạc, đau cơ

Báo cáo các tác dụng không mong muốn

Việc báo cáo các tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được phê duyệt là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi đánh giá lợi ích/rủi ro của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào tới:

Trung tâm DI & ADR Quốc gia.

Website: <http://canhgiacduoc.org.vn/>

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: Có rất ít thông tin về quá liều cilostazol ở người. Triệu chứng quá liều cilostazol có thể dự đoán trước qua biểu hiện của tác dụng dược lý quá mức: đau đầu trầm trọng, ỉa chảy, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, có thể rối loạn nhịp tim. LD₅₀ của cilostazol ở chuột là > 5 g/kg thể trọng và ở chó là > 2 g/kg thể trọng.

Xử trí: Theo dõi cẩn thận và điều trị hỗ trợ, do cilostazol gắn protein huyết tương tỷ lệ cao nên lọc máu hay thẩm phân phúc mạc không có hiệu quả trong xử trí quá liều.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu trừ Heparin, mã ATC: B01AC23

Cơ chế tác dụng



Thuốc ức chế giải phóng serotonin từ tiểu cầu nhỏ, nhưng không ảnh hưởng đến sự hấp thu serotonin và adenosine vào tiểu cầu. Thuốc cũng ức chế kết tập tiểu cầu do thromboxane A₂ gây ra.

Bằng cách ức chế chọn lọc hoạt động của PDE3 (phosphodiesterase ức chế cGMP) trong tiểu cầu và cơ trơn mạch máu), cilostazol có tác dụng chống tiểu cầu và giãn mạch.

Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu ở tiểu cầu người được tăng cường khi có sự hiện diện của tế bào nội mô mạch máu người được nuôi cấy hoặc prostaglandin E₁.

Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu ở tiểu cầu chó được tăng cường khi có sự hiện diện của prostaglandin I₂ hoặc adenosine.

Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu

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 tập tiểu cầu gây ra do stress mạnh.
- Cilostazol ức chế sự kết tụ tiểu cầu nguyên phát 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 tập khác nhau.
- Cilostazol ức chế sự tạo thành thromboxane A₂ trong tiểu cầu người.
- Cilostazol ức chế hoạt động thúc đẩy đông máu của tiểu cầu người.

Các nghiên cứu in vivo

- Cilostazol ức chế sự kết tập 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 tập tiểu cầu gây ra do ADP không thay đổi trong suốt thời gian cho chuột uống liều lặp lại.
- Cilostazol ngăn ngừa sự kết tập 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 tập 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 tập tiểu cầu trở về mức bình thường mà không có hiện tượng hồi ứng (không làm tăng sự kết tụ tiểu cầu).

Tác dụng chống huyết khối

- Cilostazol làm giảm tỷ lệ tử vong do thuyên tắc phổi ở chuột.
- Cilostazol ngăn chặn sự tiến triển của thiếu năng tuần hoàn ngoại biên do huyết khối gây ra do truyền sodium laurat và động mạch đùi của chó.
- 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.

Tác dụng làm giãn mạch

- Cilostazol giãn động mạch đùi, động mạch não giữa và động mạch nền cô lập ở chó bị co thắt do KCl và prostaglandin F_{2α}.
- 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 tỉnh 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.

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.

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 diệt của lactate dehydrogenase từ tế bào nội mô nuôi cấy ở người được kích hoạt bởi homocystein hoặc lipopolysaccharide.

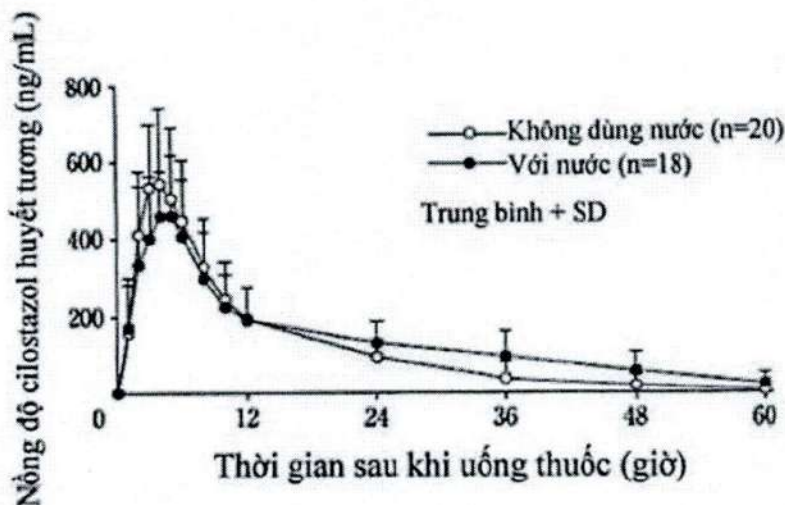
13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Nồng độ trong huyết tương

- Nồng độ cilostazol trong huyết tương theo thời gian sau khi uống liều đơn 100 mg cilostazol ở người lớn khỏe mạnh lúc đói được nêu trong Hình 1 và các thông số dược động học được nêu trong Bảng 1.

Hình 1. Nồng độ cilostazol trong huyết tương theo thời gian sau khi uống liều đơn 100 mg cilostazol



Bảng 1. Các thông số dược động học sau khi uống liều đơn 100 mg cilostazol

Cách dùng thuốc	T _{max} (giờ)	C _{max} (ng/ ml)	T _{1/2} (giờ)	AUC _{60 giờ} (ng.giờ/ml)
Uống thuốc không dùng nước (n=20)	3,65±1,53	587,33±174,93	10,13±4,73	7,134±2,039
Uống thuốc với nước (n=18)	3,50±1,04	515,45±152,73	13,46±6,90	8,344±2,843

Uống thuốc với nước và không với nước được thử nghiệm trên các chủ thể khác nhau.
(Trung bình ± SD)

Hấp thu

Ở người đàn ông trưởng thành khỏe mạnh, khi uống một liều đơn cilostazol 50mg sau khi ăn, nồng độ tối đa (C_{max}) tăng lên gấp 2,3 lần và tăng diện tích dưới đường cong (AUC_{inf}) lên gấp 1,4 lần so với khi uống trong tình trạng đói.

Lưu ý: Liều dùng của Cilostazol là 100 mg, 2 lần/ ngày.

Phân bố

Tỷ lệ liên kết protein huyết tương của người với cilostazol là trên 95% (thẩm tách cân bằng *in vitro*, 0,1 - 6µg/mL).

Tỷ lệ chất chuyển hóa có hoạt tính OPC-13015: 97,4% (siêu lọc *in vitro*, 1µg/mL).

Tỷ lệ chất chuyển hóa có hoạt tính OPC-13213: 53,7% (siêu lọc *in vitro*, 1µg/mL).

Chuyển hóa

Ở người đàn ông trưởng thành khỏe mạnh, khi uống 100 mg cilostazol lúc đói, các chất chuyển hóa hoạt động OPC-13015, là dạng cilostazol đã khử hydro, và OPC-13213, là dạng cilostazol đã hydroxyl hóa, đã được phát hiện trong huyết tương.

Cilostazol được chuyển hóa bởi các isoenzym của cytochrome P450 trong gan, chủ yếu là CYP3A4, tiếp theo là CYP2D6 và CYP2C19 (*in vitro*).



Thải trừ

Ở người đàn ông trưởng thành khỏe mạnh, khi uống một liều đơn cilostazol 50 mg khoảng 30% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa trong vòng 72 giờ sau khi dùng.

Lưu ý: Liều dùng của Cilostazol là 100 mg, 2 lần/ ngày.

Dược động học ở bệnh nhân bị suy thận

Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng uống lặp lại liều Cilostazol 100 mg/ngày trong 8 ngày liên tiếp ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 5-25 mL/phút) đã cho thấy nồng độ cilostazol trong huyết tương giảm (C_{max} giảm 29% và AUC giảm 39%) và nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính OPC-13213 tăng rõ rệt (C_{max} 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 (độ thanh thải creatinin 50-89 mL/phút) đến trung bình (độ thanh thải creatinin 26-49 mL/phút) không quan sát thấy sự khác biệt. (Dữ liệu ngoài Nhật Bản)

Dược động học ở những bệnh nhân bị suy gan

Ở những bệnh nhân bị suy gan từ nhẹ (Child-Pugh loại A) đến trung bình (Child-Pugh loại B), nồng độ cilostazol trong huyết tương sau khi uống một liều đơn Cilostazol 100 mg không thấy sự khác biệt về nồng độ trong huyết tương so với người lớn khỏe mạnh (C_{max} giảm 7% và AUC giảm 8%). (Dữ liệu ngoài Nhật Bản)

Tương tác thuốc

Warfarin: Khi được dùng kết hợp với một liều đơn warfarin 25 mg, Cilostazol đã không ức chế sự chuyển hóa hoặc tác dụng dược lý của R và S-warfarin. (Dữ liệu ngoài Nhật Bản)

Erythromycin: Sau khi dùng trước erythromycin 500 mg (3 lần một ngày) trong 7 ngày, sau đó dùng kết hợp cilostazol 100 mg và erythromycin 500 mg (ba lần một ngày) so với việc dùng riêng cilostazol 100 mg, cilostazol C_{max} tăng 47% và AUC tăng 87%. (Dữ liệu ngoài Nhật Bản)

Ketoconazol: Dùng kết hợp một liều đơn ketoconazole 400 mg với một liều đơn cilostazol 100 mg đã làm tăng C_{max} của cilostazol là 94% và AUC là 129% so với khi chỉ dùng cilostazol.
Diltiazem hydroclorid: Dùng kết hợp diltiazem hydrochloride 180 mg với một liều đơn cilostazol 100 mg đã làm tăng C_{max} của cilostazol là 34% và AUC là 44% so với khi chỉ dùng cilostazol. (Dữ liệu ngoài Nhật Bản)

Nước ép bưởi chùm: Dùng một liều đơn cilostazol 100 mg với 240 mL nước bưởi chùm đã làm tăng C_{max} của cilostazol là 46% và AUC là 14% so với khi dùng cilostazol mà không có nước ép bưởi chùm. (Dữ liệu ngoài Nhật Bản)

Omeprazol: Dùng kết hợp một liều đơn cilostazol 100 mg trong khi dùng lặp lại omeprazole 40 mg, 1 lần/ngày, trong 7 ngày đã làm tăng C_{max} của cilostazol là 18% và AUC là 26% so với khi chỉ dùng cilostazol. (Dữ liệu ngoài Nhật Bản)



14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm-nhôm

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Tên cơ sở sản xuất: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SOHA VIMEX**

Địa chỉ: Đường N1-Khu công nghiệp Yên Mỹ II, Thị trấn Yên Mỹ, Huyện Yên Mỹ, Tỉnh Hưng Yên, Việt Nam.