https://trungtamthuoc.com/

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Plestastad

1. **Tên thuốc**

Plestastad 50

Plestastad 100

2. **Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc**

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. **Thành phần công thức thuốc**

Thành phần hoạt chất:

Plestastad 50

Cilostazol ..... 50 mg

Plestastad 100

Cilostazol .....100 mg

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose, maize starch, hypromellose 6 cps, carmellose calcium, magnesium stearate.

4. **Dạng bào chế**

Viên nén.

Plestastad 50: Viên nén tròn, màu trắng hay trắng ngà, hai mặt bằng, một mặt khắc số "50", một mặt trơn.

Plestastad 100 : Viên nén tròn, màu trắng hay trắng ngà, hai mặt bằng, một mặt khắc vạch, một mặt khắc số "100".

5. **Chỉ định**

– **Plestastad** được chỉ định để cải thiện khoảng cách đi bộ tối đa và khoảng cách đi bộ không gây đau ở những 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).

– Cilostazol được sử dụng như lựa chọn thứ hai ở những bệnh nhân đã điều chỉnh lối sống (bao gồm ngừng hút thuốc và các chương trình tập thể dục [được giám sát]) và các biện pháp can thiệp thích hợp khác không cải thiện đầy đủ các triệu chứng đau cách hồi từng cơn.

6. **Cách dùng, liều dùng**

Cách dùng

Plestastad dùng bằng đường uống.

Nên uống **Plestastad** 30 phút trước bữa ăn sáng và tối. Dùng thuốc với thức ăn làm tăng Cmax của cilostazol trong huyết tương, có thể liên quan đến việc tăng tần suất các tác dụng không mong muốn.

Liều dùng

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

Điều trị với cilostazol nên được khởi đầu bởi các bác sĩ có kinh nghiệm điều trị đau cách hồi.

Bác sĩ nên đánh giá lại bệnh nhân sau 3 tháng điều trị và cân nhắc ngưng điều trị bằng cilostazol nếu không có hiệu quả hoặc các triệu chứng không cải thiện.

Bệnh nhân đang điều trị bằng cilostazol nên tiếp tục thực hiện thay đổi lối sống (ngưng hút thuốc lá và tập thể dục), và các can thiệp bằng thuốc (như điều trị hạ lipid huyết và kháng tiểu cầu) để giảm nguy cơ biến cố tim mạch. Cilostazol không phải là một thay thế cho những liệu pháp này.

Khuyến cáo giảm liều xuống 50 mg x 2 lần/ngày ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, như một số macrolide, thuốc kháng nấm nhóm azole, thuốc ức chế protease hoặc các thuốc ức chế mạnh CYP2C19 như omeprazole.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

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

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của cilostazol ở trẻ em chưa được thiết lập.

Suy thận

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

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị bệnh gan nhẹ. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng. Do cilostazol được chuyển hóa mạnh bởi các enzym gan nên chống chỉ định dùng thuốc này cho bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng.

https://trungtamthuoc.com/

7. Chống chỉ định

- Quá mẫn với cilostazol hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Suy thận nặng: độ thanh thải creatinin ≤ 25 ml/phút.
- Suy gan vừa hoặc nặng.
- Suy tim sung huyết.
- Phụ nữ có thai.
- Bệnh nhân có khuynh hướng dễ chảy máu (như loét dạ dày tá tràng đang hoạt động, bị đột quỵ do xuất huyết não (trong vòng 6 tháng), bệnh võng mạc tăng sinh do đái tháo đường, tăng huyết áp kiểm soát kém).
- Bệnh nhân có tiền sử nhịp nhanh thất, rung thất hoặc ngoại tâm thu thất đa ổ, dù đã được điều trị đầy đủ hay chưa, và ở những bệnh nhân kéo dài khoảng QTc.
- Bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tim nhanh nặng.
- Bệnh nhân được điều trị đồng thời với hai hoặc nhiều thuốc kháng tiểu cầu hoặc thuốc chống đông máu (như acid acetylsalicylic, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban hoặc apixaban).
- Bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng gần đây hoặc can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng qua.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Cân nhắc cẩn thận sự phù hợp của điều trị bằng cilostazol bên cạnh các lựa chọn điều trị khác như tái thông mạch máu.

Dựa trên cơ chế tác dụng, cilostazol có thể gây nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, loạn nhịp tim và/hoặc tụt huyết áp. Cilostazol có thể làm tăng nhịp tim khoảng 5 - 7 nhịp/phút; ở những bệnh nhân có nguy cơ này có thể xảy ra cơn đau thắt ngực.

Những bệnh nhân có thể tăng nguy cơ mắc các biến cố bất lợi nghiêm trọng về tim do tăng nhịp tim, như bệnh nhân mắc bệnh mạch vành ổn định, cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị bằng cilostazol, trong khi chống chỉ định dùng cilostazol ở những bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim/can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng, hoặc có tiền sử loạn nhịp tim nhanh nghiêm trọng.

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

Bệnh nhân nên báo cáo nếu có bất kỳ dấu hiệu chảy máu hoặc dễ bị bầm tím trong quá trình điều trị. Nên ngừng sử dụng cilostazol trong trường hợp có xuất huyết võng mạc.

Do tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu, cilostazol có thể làm tăng nguy cơ chảy máu khi phẫu thuật (kể cả các tiểu phẫu như nhổ răng). Nếu một bệnh nhân trải qua phẫu thuật chọn lọc và tác dụng kháng tiểu cầu là không cần thiết, nên ngừng cilostazol 5 ngày trước khi phẫu thuật.

Đã có những 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 toàn thể huyết cầu và thiếu máu bất sản. Hầu hết các bệnh nhân phục hồi khi ngưng dùng 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 các dấu hiệu chảy máu và dễ bị bầm tím, bệnh nhân nên được cảnh báo kịp thời để báo cáo bất kỳ dấu hiệu sớm của rối loạn tạo máu như sốt và đau họng. Công thức máu toàn phần nên được kiểm tra nếu nghi ngờ bị nhiễm trùng hoặc có bất kỳ bằng chứng lâm sàng khác của rối loạn tạo máu. Cilostazol nên ngưng kịp thời nếu có bằng chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của các bất thường huyết học.

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

Thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với bất kỳ thuốc nào có khả năng làm hạ huyết áp do có thể gây hiệp đồng tác dụng hạ huyết áp kèm tăng nhịp tim phản xạ.

Thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với bất kỳ thuốc có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu khác.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ trong việc sử dụng cilostazol ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là chưa được biết. Cilostazol chống chỉ định trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Cilostazol vào được sữa mẹ đã được báo cáo trong các nghiên cứu trên động vật. Chưa có dữ liệu về sự bài tiết của cilostazol trong sữa mẹ. Do tác dụng có hại tiềm ẩn trên trẻ sơ sinh bú mẹ được điều trị bằng cilostazol, không khuyến cáo sử dụng thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Cilostazol làm giảm khả năng sinh sản của chuột cái nhưng không ảnh hưởng ở các loài động vật khác. Ý nghĩa lâm sàng là không rõ ràng.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

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

https://trungtamthuoc.com/

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

Các thuốc ức chế sự kết tập tiểu cầu

Cilostazol là một chất có hoạt tính kháng tiểu cầu ức chế PDE III. Trong một nghiên cứu lâm sàng trên người khỏe mạnh, dùng cilostazol liều 150 mg x 2 lần/ngày trong 5 ngày không gây kéo dài thời gian chảy máu.

Acid acetylsalicylic (ASA)

Dùng đồng thời ASA với cilostazol trong thời gian ngắn (≤ 4 ngày) cho thấy khả năng ức chế kết tập tiểu cầu ngoại sinh do adenosine diphosphate (ADP) gây ra tăng 23 - 25% so với dùng ASA đơn thuần.

Không có khuynh hướng rõ ràng về tần suất xuất hiện các triệu chứng xuất huyết nhiều hơn ở bệnh nhân dùng cilostazol và ASA so với những bệnh nhân dùng giả dược và liều ASA tương đương.

Clopidogrel và các thuốc chống tiểu cầu khác

Dùng đồng thời cilostazol và clopidogrel không có ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin (PT) hoặc thời gian kích hoạt một phần thromboplastin (aPTT). Tất cả các đối tượng khỏe mạnh trong nghiên cứu đều bị kéo dài thời gian chảy máu khi dùng clopidogrel đơn thuần và việc dùng đồng thời với cilostazol không ảnh hưởng thêm lên thời gian chảy máu. Thận trọng khi dùng cilostazol đồng thời với bất kỳ thuốc ức chế kết tập tiểu cầu nào khác. Cân nhắc định kỳ theo dõi thời gian chảy máu trong khoảng thời gian phối hợp. Chống chỉ định dùng cilostazol ở những bệnh nhân đang dùng hai hoặc nhiều thuốc chống tiểu cầu/thuốc chống đông máu.

Tỷ lệ xuất huyết cao hơn đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời clopidogrel, ASA và cilostazol trong thử nghiệm CASTLE.

Thuốc chống đông đường uống như warfarin

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

Chống chỉ định dùng cilostazol ở những bệnh nhân đang dùng hai hoặc nhiều thuốc kháng tiểu cầu/thuốc chống đông máu.

Thuốc ức chế enzym cytochrom P-450 (CYP)

Cilostazol được chuyển hóa mạnh bởi các enzym CYP, đặc biệt là CYP3A4 và CYP2C19 và ít hơn bởi CYP1A2. Chất chuyển hóa dehydro hóa, có hiệu lực ức chế kết tập tiểu cầu gấp 4 - 7 lần cilostazol, được hình thành chủ yếu qua CYP3A4. Chất chuyển hóa 4`-trans-hydroxy, có hiệu lực tương đương 1/5 cilostazol, được hình thành chủ yếu qua CYP2C19. Vì vậy, các thuốc ức chế CYP3A4 (như một số macrolide, thuốc kháng nấm nhóm azole, các thuốc ức chế protease) hoặc CYP2C19 (như thuốc ức chế bơm proton (PPI)) làm tăng tổng hoạt tính dược lý và có khả năng làm tăng tác dụng không mong muốn của cilostazol. Do đó, khuyến cáo dùng liều 50 mg x 2 lần/ngày ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc CYP2C19.

Dùng đồng thời cilostazol với erythromycin (thuốc ức chế CYP3A4) làm tăng 72% AUC của cilostazol, kèm theo tăng 6% AUC của dehydro hóa và tăng 119% AUC của 4`-transhydroxy. Dựa trên AUC, hoạt tính dược lý tổng thể của cilostazol tăng 34% khi dùng đồng thời với erythromycin. Dựa trên dữ liệu này, liều khuyến cáo của cilostazol là 50 mg x 2 lần/ngày khi dùng chung với erythromycin và các thuốc tương tự (như clarithromycin).

Dùng đồng thời ketoconazole (một thuốc ức chế CYP3A4) với cilostazol dẫn đến AUC của cilostazol tăng 117%, kèm theo giảm 15% AUC của dehydro hóa và tăng 87% AUC của 4`-trans-hydroxy. Dựa trên AUC, hoạt tính dược lý tổng thể của cilostazol tăng 35% khi dùng chung với ketoconazole. Dựa trên dữ liệu này, liều khuyến cáo của cilostazol là 50 mg x 2 lần/ngày khi có dùng chung với ketoconazole và các thuốc tương tự (như itraconazole).

Dùng đồng thời cilostazol với diltiazem (một thuốc ức chế yếu CYP3A4) dẫn đến tăng AUC của cilostazol lên 44%, kèm theo tăng 4% AUC của dehydro hóa và tăng 43% AUC của 4`- trans-hydroxy. Dựa trên AUC, hoạt tính dược lý tổng thể của cilostazol tăng 19% khi dùng chung với diltiazem. Dựa trên dữ liệu này, không cần điều chỉnh liều cilostazol.

Việc dùng một liều duy nhất 100 mg cilostazol với 240 ml nước ép bưởi chùm (một chất ức chế CYP3A4) không có ảnh hưởng đáng kể đối với dược động học của cilostazol. Dựa trên dữ liệu này, không cần điều chỉnh liều cilostazol. Các ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với cilostazol vẫn có khả năng xảy ra khi dùng lượng nước bưởi chùm lớn hơn.

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

Chất nền enzym cytochrom P-450

Cilostazol làm tăng AUC của lovastatin (chất nền nhạy cảm với CYP3A4) và acid β-hydroxyl của nó lên 70%. Thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với các chất nền CYP3A4 có khoảng trị liệu hẹp (như cisapride, halofantrine, pimozide, dẫn xuất nấm cựa gà). Nên thận trọng khi dùng chung với statin được chuyển hóa bởi CYP3A4, như simvastatin, atorvastatin và lovastatin.

Thuốc gây cảm ứng enzym cytochrom P-450

Tác dụng của các thuốc gây cảm ứng enzyme CYP3A4 và CYP2C19 (như carbamazepine, phenytoin, rifampicin và St.John's wort) đối với 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 sử dụng cilostazol đồng thời với các chất gây cảm ứng enzym CYP3A4 và CYP2C19. Trong các thử nghiệm lâm sàng, hút thuốc (gây cảm ứng CYP1A2) làm giảm 18% nồng độ cilostazol trong huyết tương.

https://trungtamthuoc.com/

Các tương tác khác

Thận trọng khi dùng phối hợp cilostazol với bất kỳ thuốc làm giảm huyết áp khác do khả năng có thể có tác dụng hạ huyết áp cộng thêm với nhịp tim phản xạ nhanh.

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.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

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

Các phản ứng bất lợi được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và trong giai đoạn sau thương mại.

Tần suất các phản ứng bất lợi được xác định theo quy ước sau:

Rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn).

Hệ thống máu và bạch huyết

- *Thường gặp:* Bầm máu.
- *Ít gặp:* Thiếu máu.
- *Hiếm gặp:* Kéo dài thời gian chảy máu, tăng tiểu cầu.
- *Chưa rõ tần suất:* 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 miễn dịch

- *Ít gặp:* Phản ứng dị ứng.

Chuyển hóa và dinh dưỡng

- *Thường gặp:* Phù mạch (ngoại biên, mặt), chán ăn.
- *Ít gặp:* Tăng glucose huyết, đái tháo đường.

Tâm thần

- *Ít gặp:* Lo lắng.

Hệ thần kinh

- *Rất thường gặp:* Đau đầu.
- *Thường gặp:* Chóng mặt.
- *Ít gặp:* Mất ngủ, giấc mơ bất thường.
- *Chưa rõ tần suất:* Liệt, giảm cảm giác.

Mắt

- *Chưa rõ tần suất:* Viêm kết mạc.

Tai và tai trong

- *Chưa rõ tần suất:* Ù tai.

Tim

- *Thường gặp:* Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim, ngoại tâm thu thất.
- *Ít gặp:* Nhồi máu cơ tim, rung nhĩ, suy tim sung huyết, nhịp nhanh trên thất, nhịp nhanh thất, ngất.

Mạch máu

- *Ít gặp:* Xuất huyết mắt, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết không xác định nguyên nhân, hạ huyết áp thế đứng.
- *Chưa rõ tần suất:* Nóng bừng, tăng huyết áp, tụt 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

- *Thường gặp:* Viêm mũi, viêm họng.
- *Ít gặp:* Khó thở, viêm phổi, ho.
- *Chưa rõ tần suất:* Viêm phổi kẽ.

Tiêu hóa

- *Rất thường gặp:* Tiêu chảy, phân bất thường.
- *Thường gặp:* Buồn nôn và nôn, rối loạn tiêu hóa, đầy hơi, đau bụng.
- *Ít gặp:* Viêm dạ dày.

Gan mật

- *Chưa rõ tần suất:* Viêm gan, chức năng gan bất thường, vàng da.

Da và mô dưới da

- *Thường gặp:* Phát ban, ngứa.
- *Chưa rõ tần suất:* Eczema, phát ban da, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mày đay.

https://trungtamthuoc.com/

Cơ xương và mô liên kết

- *Ít gặp:* Đau cơ.

Thận và tiết niệu

- *Hiếm gặp:* Suy thận, suy giảm chức năng thận.
- *Chưa rõ tần suất:* Tiểu ra máu.

Tổng thể và tại chỗ dùng thuốc

- *Thường gặp:* Đau ngực, suy nhược.
- *Ít gặp:* Ớn lạnh, mệt mỏi.
- *Chưa rõ tần suất:* Sốt, đau.

Điều tra

- *Chưa rõ tần suất:* Tăng acid uric, tăng urê máu, tăng creatinin máu.

Sự gia tăng tần suất đánh trống ngực và phù mạch ngoại biên khi cilostazol kết hợp với các thuốc giãn mạch khác gây nhịp tim phản xạ nhanh, như thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridin.

Tác dụng không mong muốn phải ngưng điều trị ở ≥ 3% bệnh nhân điều trị với cilostazol là đau đầu.

Các nguyên nhân ngừng thuốc thường gặp khác bao gồm đánh trống ngực và tiêu chảy (cả 1,1%).

Cilostazol có thể làm tăng nguy cơ chảy máu và nguy cơ này tăng lên khi sử dụng đồng thời với bất kỳ tác nhân gây chảy máu nào khác.

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

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

13. 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 được dự đoán là đau đầu dữ dội, tiêu chảy, nhịp tim nhanh và rối loạn nhịp tim.

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

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống huyết khối, thuốc ức chế kết tập tiểu cầu, không phải heparin.

Mã ATC: B01AC23.

Cơ chế tác dụng

Cilostazol và một số chất chuyển hóa là thuốc ức chế phosphodiesterase III, ức chế sự thoái biến AMP vòng, dẫn đến tăng AMP vòng trong nhiều loại mô bao gồm tiểu cầu và mạch máu.

Tác dụng dược lực học

Từ dữ liệu trong 9 nghiên cứu có đối chứng với giả dược (trong đó 1.634 bệnh nhân phơi nhiễm với cilostazol), đã chứng minh được cilostazol cải thiện khả năng vận động gắng sức được đánh giá bằng những thay đổi trong khoảng cách khập khiễng tuyệt đối (ACD, hoặc khoảng cách đi bộ tối đa) và khoảng cách khập khiễng ban đầu (ICD), hoặc khoảng cách đi bộ không đau) khi thử nghiệm trên máy chạy bộ.

Sau 24 tuần điều trị, liều cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày. Mức tăng trung bình ACD dao động từ 60,4 - 129,1 mét, trong khi mức tăng trung bình ICD dao động từ 47,3 - 93,6 m.

Một phân tích tổng hợp dựa trên dữ liệu 9 nghiên cứu trên chỉ ra rằng có một sự cải thiện tổng thể đáng kể tăng 42 m trong khoảng cách đi bộ tối đa (ACD) với nhóm dùng liều cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày so với nhóm giả dược. Điều này tương ứng với sự cải thiện tương đối 100% so với giả dược. Hiệu quả này thấp hơn ở bệnh nhân tiểu đường so với người bình thường.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cilostazol có tác dụng giãn mạch và đã được chứng minh trong các nghiên cứu nhỏ ở người mà lưu lượng máu đến mắt cá chân được đo bằng phép đo thể tích biến dạng. Cilostazol ức chế sự tăng sinh tế bào cơ trơn ở chuột và người trong phòng thí nghiệm, đồng thời ức chế giải phóng tiểu cầu của các chất có nguồn gốc từ tiểu cầu và PF-4 trong tiểu cầu của người.

Các nghiên cứu trên động vật và trên người nam (*in vivo* và *ex vivo*) cho thấy cilostazol gây ức chế kết tập tiểu cầu có hồi phục. Sự ức chế có hiệu quả chống lại một loạt các chất kết tụ (bao gồm ứng suất cắt, acid arachidonic, collagen, ADP và adrenaline); ở người sự ức chế kéo dài đến 12 giờ và phục hồi khoảng 48 - 96 giờ sau khi ngừng sử dụng cilostazol, không xuất hiện tăng kết tập tiểu cầu dội ngược. Ảnh hưởng đối với tuần hoàn lipid huyết tương đã được thấy ở những bệnh nhân dùng cilostazol. So với giả dược, sau 12 tuần dùng cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày triglycerid giảm 0,33 mmol/l (15%) và HDL-cholesterol tăng 0,10 mmol/l (10%).

Dữ liệu an toàn và hiệu quả lâm sàng

Một nghiên cứu pha IV ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng lâu dài của cilostazol, tập trung vào tỷ lệ tử vong và độ an toàn. Tổng cộng, 1.439 bệnh nhân bị đau cách hồi và không bị suy tim được điều trị bằng cilostazol hoặc giả dược lên đến 3 năm. Về tỷ lệ tử vong, tỷ lệ biến cố Kaplan-Meier trong 36 tháng đối với các trường hợp tử vong do dùng thuốc nghiên cứu với thời gian trung bình dùng thuốc là 18 tháng là 5,6% (95% CI từ 2,8 lên 8,4%) đối với cilostazol và 6,8% (95% CI từ 1,9 lên 11,5%) trên giả dược. Điều trị lâu dài với cilostazol không gây lo ngại về an toàn.

https://trungtamthuoc.com/

15. Đặc tính dược động học

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

Hấp thu

Cmax của cilostazol và các chất chuyển hóa chủ yếu trong tuần hoàn tăng ít hơn khi tăng liều. Tuy nhiên, AUC của cilostazol và các chất chuyển hóa tăng tỷ lệ thuận với liều dùng.

Phân bố

Cilostazol gắn với protein huyết tương khoảng 95 - 98%, chủ yếu là albumin. Tỷ lệ liên kết với protein của chất chuyển hóa dehydro hóa và 4'-trans-hydroxyl-cilostazol tương ứng là 97,4% và 66%.

Sinh chuyển hóa

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

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

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

Thải trừ

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

Người cao tuổi

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

Ở những bệnh nhân suy thận nặng, cilostazol tự do cao hơn 27% và Cmax và AUC đều thấp hơn tương ứng là 29% và 39% so với người có chức năng thận bình thường. Cmax và AUC của chất chuyển hóa dehydro-cilostazol lần lượt thấp hơn 41% và 47% ở người suy thận nặng so với người có chức năng thận bình thường. Cmax và AUC của 4'-trans-hydroxy-cilostazol cao hơn 173% và 209% ở bệnh nhân 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 những bệnh nhân bị suy gan từ trung bình đến nặng và vì cilostazol được chuyển hóa mạnh bởi các enzym gan, thuốc không được sử dụng cho những bệnh nhân này.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

Hộp 1 chai x 60 viên.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30ºC.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS.

PI020824

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

STELLA

Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

P. TỔNG GIÁM ĐỐC

CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH STELLAPHARM - CHI NHÁNH 1 MSCN 0302737671 - 001

Nguyễn Ngọc Liễu