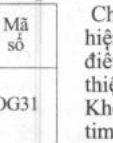
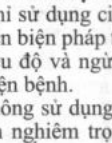


Chất chống huyết khối, chất ức chế kết tập tiểu cầu không bao gồm Heparin
R_x PLETAAL® tablets 50 mg
PLETAAL® tablets 100 mg
< Cilostazol >

MÔ TẢ
1. Thành phần:

Tên biệt được	Hoạt chất	Tá dược
Pletaal tablets 50 mg	Mỗi viên có chứa 50 mg cilostazol	Cellulose vi tinh thể, tinh bột ngô, canxi carboxymethylcellulose (canxicarmellose), hydroxypropylmethylcellulose 2910 (hypromellose), và magiê stearat.
Pletaal tablets 100 mg	Mỗi viên có chứa 100mg cilostazol	Cellulose vi tinh thể, tinh bột ngô, canxi carboxymethylcellulose (canxicarmellose), hydroxypropylmethylcellulose 2910 (hypromellose), và magiê stearat.

2. Mô tả sản phẩm: Pletaal tablets là viên nén màu trắng.

	Bề ngoài	Đường kính (mm)	Dày (mm)	Nặng (mg)	Mã số
Pletaal tablets 50 mg		7	2,5	Khoảng 115	OG31
Pletaal tablets 100 mg		8	3,0	Khoảng 170	OG30

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén
QUY CÁCH DÙNG GỐI
Pletaal tablets 50 mg: Hộp 100 viên (10 vỉ x 10 viên)
Pletaal tablets 100 mg: Hộp 100 viên (10 vỉ x 10 viên)

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị các triệu chứng thiếu máu cục bộ bao gồm loét, đau và lạnh các chi trong chứng nghẽn tắc động mạch mạn tính.
- Phòng ngừa nhồi máu não tái phát (ngoại trừ nghẽn mạch não do tim).
- Cải thiện khoảng cách đi bộ tối đa và khoảng cách đi bộ không đau ở bệnh nhân mắc chứng đau cách hồi mà không đau lúc nghỉ và không có hoại tử tổ chức ngoại biên (Bệnh lý mạch máu ngoại biên, Fontaine giai đoạn II)

<Thận trọng>

Hiệu quả của Pletaal tablets trên nhồi máu não chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị nhồi máu não không triệu chứng.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG: Liều thường dùng cho người lớn của Pletaal tablets là 100 mg cilostazol, 2 lần/ngày, bằng đường uống. Thuốc được uống ít nhất 30 phút trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn bữa sáng và bữa tối. Khi dùng thuốc với thức ăn, nồng độ tối đa trong máu (C_{max}) tăng lên, điều này có thể liên quan tới việc tăng tần suất gặp phải các tác dụng không mong muốn.

Cần trọng khi sử dụng thuốc cho chỉ định đau cách hồi: Cilostazol nên được điều trị khởi đầu bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị đau cách hồi. Bác sĩ nên đánh giá lại bệnh nhân sau 3 tháng để quyết định ngừng sử dụng cilostazol nếu không đáp ứng hoặc không cải thiện được triệu chứng. Bệnh nhân điều trị bằng cilostazol cần tiếp tục liệu pháp thay đổi lối sống (bỏ hút thuốc lá và phải tập luyện thể lực), can thiệp bằng thuốc (như thuốc hạ lipid máu và chống kết tập tiểu cầu) để giảm tai biến tim mạch. Cilostazol không thay thế cho các liệu pháp này.

Bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế enzym CYP3A4 và CYP2C19

Cần nhắc giảm liều xuống 50 mg hai lần mỗi ngày đối với bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, ví dụ như một số thuốc thuộc nhóm macrolid, các thuốc kháng nấm nhóm azol, các thuốc ức chế protease, hoặc các thuốc ức chế mạnh CYP2C19 như omeprazol.

Bệnh nhân cao tuổi: Không có yêu cầu đặc biệt đối với liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân trẻ em: Chưa biết rõ tính an toàn và hiệu quả sử dụng trên bệnh nhân trẻ em.

Bệnh nhân suy thận: Không cần thiết điều chỉnh liều với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 25 ml/phút. Chống chỉ định cilostazol với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 25 ml/phút.

Bệnh nhân suy gan: Không cần thiết điều chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy gan nhẹ. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan trung bình và nặng. Do thuốc được chuyển hóa rộng rãi bởi các enzym gan nên

chống chỉ định cilostazol đối với bệnh nhân suy gan trung bình và nặng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH (Chống chỉ định dùng Pletaal cho những bệnh nhân sau đây)

- Mẫn cảm với cilostazol hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút)
- Suy tim xung huyết
- Phụ nữ có thai
- Người bệnh có khuynh hướng dễ chảy máu (như loét dạ dày tiến triển, xuất huyết não (trong vòng 6 tháng), bệnh vông mạc tăng sinh do đái tháo đường, tăng huyết áp không được kiểm soát tốt)
- Người bệnh có tiền sử nhĩ nhanh thất, rung thất hoặc ngoại tâm thu thất đa ổ, có hay không được điều trị thích hợp, và những người bệnh trên điện tim có khoảng QT kéo dài
- Suy gan nặng và trung bình
- Bệnh nhân được điều trị đồng thời với hai hoặc nhiều hơn hai thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông khác (ví dụ aspirin, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban hoặc apixaban)
- Bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định
- Bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng qua, hoặc can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng trước đó

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

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

Không sử dụng cho những bệnh nhân rối loạn nhịp tim nghiêm trọng (nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp), đau thắt ngực không ổn định, có cơn đau tim, bệnh nhân đã phẫu thuật bắc cầu động mạch vành hoặc bệnh nhân đang sử dụng từ hai thuốc chống đông máu hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu trở lên như aspirin và clopidogrel (xem phần Chống chỉ định).

Nên đánh giá sự phù hợp của điều trị bằng cilostazol cùng với các lựa chọn điều trị khác như tái thông mạch máu.

Dựa trên cơ chế tác dụng, cilostazol có thể gây ra nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, loạn nhịp tim và/hoặc tụt huyết áp.

Tăng nhịp tim mà liên quan với cilostazol là khoảng 5-7 nhịp/phút; do đó ở những bệnh nhân có nguy cơ này có thể gây ra cơn đau thắt ngực.

Bệnh nhân có thể có nguy cơ gia tăng các phản ứng

tăng nhịp tim, ví dụ bệnh nhân bị bệnh mạch vành ổn định, cần được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị với cilostazol, trong khi chống chỉ định sử dụng cilostazol ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim / can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng qua, hoặc có tiền sử loạn nhịp tim nghiêm trọng (xem phần Chống chỉ định). Cần thận trọng khi kê đơn cilostazol cho bệnh nhân có ổ phát nhịp ngoại vi ở tâm nhĩ hoặc tâm thất và bệnh nhân run nhĩ hoặc cuồng nhĩ.

Bệnh nhân nên được cảnh báo để báo các bất kỳ dấu hiệu chảy máu hoặc dễ bị bầm tím trong quá trình điều trị. Trong trường hợp có xuất huyết vông mạc, nên ngừng dùng cilostazol. Tham khảo phần Chống chỉ định và Tương tác thuốc để biết thêm thông tin về nguy cơ chảy máu.

Do cơ chế tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của cilostazol, thuốc có thể làm tăng nguy cơ chảy máu đối với bệnh nhân có phẫu thuật (bao gồm các xâm lấn nhỏ như nhổ răng). Nếu bệnh nhân trải qua phẫu thuật chọn lọc và tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu là không cần thiết, nên ngừng sử dụng cilostazol 5 ngày trước phẫu thuật.

Đã có các báo cáo hiếm hoặc rất hiếm đối với các bất thường về huyết học bao gồm giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi và thiếu máu bất sản (xem phần Tác dụng không mong muốn). Hầu hết bệnh nhân đều hồi phục khi ngừng sử dụng cilostazol. Tuy nhiên, một vài trường hợp giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi và thiếu máu bất sản đã từ vong.

Ngoài việc báo cáo các dấu hiệu chảy máu và dễ bầm tím, bệnh nhân nên được cảnh báo để báo cáo nhanh các dấu hiệu khác mà cũng có thể gợi ý sự hình thành sạm chứng rối loạn tạo máu như sốt và đau họng. Tiến hành xét nghiệm công thức máu nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn hoặc bất cứ dấu hiệu lâm sàng của chứng rối loạn tạo máu. Nên ngừng cilostazol ngay lập tức nếu có các dấu hiệu lâm sàng hoặc kết quả xét nghiệm bất thường về huyết học.

Nồng độ cilostazol trong huyết tương đã được chỉ ra là tăng khi bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 và CYP2C19. Trong các trường hợp này, cần nhắc giảm liều cilostazol xuống 50 mg hai lần mỗi ngày (xem phần Tương tác thuốc).

Thận trọng khi sử dụng đồng thời cilostazol với các

kỳ thuốc khác mà có khả năng làm hạ huyết áp do thuốc có thể có tác dụng hạ huyết áp với nhịp tim nhanh phản xạ. Tham khảo phần Tác dụng không mong muốn.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời cilostazol với bất kỳ thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác. Tham khảo phần Chống chỉ định và Tương tác thuốc.

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

2) Phụ nữ có thai và cho con bú:

1. Không được dùng Pletaal cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng sẽ có thai. (Các nghiên cứu về tính sinh quái thai và các nghiên cứu chu sinh và sau khi sinh về thuốc này trên chuột đã cho thấy số thai bất thường tăng, cân nặng khi sinh thấp, và số thai chết khi sinh tăng).

2. Những phụ nữ cho con bú phải ngừng cho bú trong thời gian sử dụng thuốc này. (Các nghiên cứu ở chuột đã cho thấy là Pletaal được phân bố vào sữa ở chuột đang cho con bú).

3) Tác dụng khi lái xe và vận hành máy móc:

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

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Pletaal được chuyển hóa mạnh bởi các enzym của cytochrom P450 (CYP) ở gan, chủ yếu là CYP3A4 và ở mức độ ít hơn bởi CYP2D6 và CYP2C19.

Thận trọng khi dùng kết hợp (Cần thận trọng khi dùng kết hợp Pletaal với những thuốc sau đây)

Thuốc	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, ticlopidin hydrochlorid, và clopidogrel sulfat) Thuốc làm tan huyết khối (như urokinase và alteplase) Prostaglandin E₂ hoặc các dẫn xuất của nó (như alprostadil và limaprost alfadex)	Nếu xảy ra chảy máu thì xu hướng chảy máu có thể tăng lên. Khi Pletaal được dùng kết hợp với những thuốc này, cần tiến hành các thử nghiệm về đông máu hoặc các biện pháp theo dõi thích hợp khác để làm giảm thiểu nguy cơ phản ứng bất lợi như xuất huyết.	Vì Pletaal có tác dụng ức chế sự kết tập tiểu cầu, khi dùng kết hợp với những thuốc này có thể làm tăng xu hướng chảy máu.
Chất ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4: Kháng sinh nhóm macrolid (như erythromycin), chất ức chế protease của HIV (như ritonavir), thuốc kháng nấm azol (như itraconazol và miconazol), cimetidin, diltiazem hydrochlorid và nước bưởi	Tác dụng của Pletaal có thể tăng lên khi được dùng kết hợp với những thuốc này. Cần giảm liều Pletaal hoặc khởi đầu với liều thấp khi dùng kết hợp với những thuốc này. Bệnh nhân cần thận trọng không uống nước bưởi trong khi đang dùng Pletaal.	Nồng độ cilostazol trong máu tăng lên khi Pletaal được dùng kết hợp với các thuốc hoặc các thành phần trong nước bưởi gây ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4.
Chất ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP2C19 (như omeprazol)	Tác dụng của Pletaal có thể tăng lên khi được dùng kết hợp với những thuốc này. Cần giảm liều Pletaal hoặc khởi đầu với liều thấp khi dùng kết hợp với những thuốc này	Nồng độ cilostazol trong máu tăng lên khi Pletaal được dùng kết hợp với các thuốc gây ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP2C19.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các phản ứng bất lợi, kể cả các kết quả xét nghiệm bất thường, đã được báo cáo ở 436 (8,92%) trong tổng số 4.890 bệnh nhân đang dùng Pletaal. (Các số liệu là tổng số những trường hợp đã được báo cáo từ thời điểm phê duyệt đầu tiên cho đến khi hoàn thành việc tái đánh giá và phê duyệt bổ sung chỉ định của Pletaal tablets 50 mg và 100 mg). Các phản ứng bất lợi sau đây bao gồm cả những phản ứng đã được báo cáo mà không có thông tin về tần suất xảy ra sau khi thuốc được đưa vào thị trường.

1. Các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng

(1) Suy tim xung huyết, nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực (như 1) và nhịp tim nhanh thất (chưa rõ tần suất*): Suy tim xung huyết, nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực và nhịp tim nhanh thất có thể xảy ra. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào của các phản ứng bất lợi này, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

(2) Xu hướng xuất huyết <Xuất huyết nội sọ, như xuất huyết não (chưa rõ tần suất*):> xuất huyết nội sọ, như xuất huyết não (các triệu chứng sớm của xuất huyết nội sọ bao gồm nhức đầu, buồn nôn, nôn, rối loạn ý thức và liệt nửa người) có thể xảy ra. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào như vậy, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

<Xuất huyết trong phổi (chưa rõ tần suất*), xuất huyết đường tiêu hóa, chảy máu cam, xuất huyết ở đáy mắt (dưới 0,1%)>

Xuất huyết trong phổi (chưa rõ tần suất*), xuất huyết

đường tiêu hóa, chảy máu cam, xuất huyết ở đáy mắt có thể xảy ra. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào như vậy, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

(3) Giảm toàn thể huyết cầu, chứng mất bạch cầu hạt (chưa rõ tần suất*), và giảm tiểu cầu (dưới 0,1%): Giảm toàn thể huyết cầu, chứng giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu có thể xảy ra. Bệnh nhân cần được theo dõi sát. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào của các phản ứng bất lợi này, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

(4) Viêm phổi kẽ (chưa rõ tần suất*): Viêm phổi kẽ kèm theo sốt, ho, khó thở, X-quang ngực bất thường, và tăng bạch cầu ưa eosin có thể xảy ra. Nếu ghi nhận bất kỳ dấu hiệu nào về viêm phổi kẽ, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp, bao gồm cả việc sử dụng hóc môn hướng vô thương thận.

(5) Rối loạn chức năng gan (0,1% - < 5%) và vàng da (chưa rõ tần suất*): Rối loạn chức năng gan, như được biểu thị bằng tăng AST (GOT), ALT (GPT), phosphatase kiềm (ALP), hoặc LDH, và vàng da có thể xảy ra. Bệnh nhân cần được theo dõi sát. Nếu có các dấu hiệu về rối loạn chức năng gan, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

(6) Suy chức năng thận cấp (chưa rõ tần suất*): Suy chức năng thận cấp có thể xảy ra. Bệnh nhân cần được theo dõi sát, như làm các xét nghiệm chức năng thận. Nếu thấy có những dấu hiệu suy thận, phải ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

Lưu ý: Trong một nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của Pletaal trong việc phòng ngừa nhồi máu não tái phát, đã ghi nhận cơn đau thắt ngực (không kể mối liên quan của thuốc) ở 6 trong số 516 bệnh nhân (1,16%).

*Không ghi nhận được thông tin về tần suất xảy ra vì các phản ứng bất lợi được báo cáo tự ý hoặc xảy ra ngoài Nhật Bản.

2. Các phản ứng bất lợi khác

Tần suất / Hệ thống trong cơ thể	6%	0,1% - < 5%	< 0,1%	Chưa rõ tần suất*
Quá mẫn cảm ¹⁾	Ban	Phát ban, nổi mề đay và ngứa	Nhạy cảm ánh sáng	
Tim mạch ²⁾		Đánh trống ngực**, nhịp tim nhanh, nhịp tim nhanh xoang và đỏ bừng nóng	Tăng huyết áp	Loạn nhịp, bao gồm rung nhĩ, nhịp tim nhanh trên thất, ngoại tâm thu trên thất, ngoại tâm thu thất và giảm huyết áp.
Tâm thần kinh ³⁾		Nhức đầu/nhức đầu âm i**, chóng mặt, mất ngủ và tê	Buồn ngủ, run và cứng cơ vai	
Dạ dày-ruột	Khó tiêu	Đau bụng, buồn nôn, nôn, chán ăn, tiêu chảy, ợ nóng, đầy hơi và chướng bụng	Loạn vị giác	Khát nước, có thể đi ngoài phân đen
Huyết học			Thiếu máu, giảm bạch cầu	Tăng bạch cầu ưa eosin
Xu hướng chảy máu		Xuất huyết dưới da	Huyết niệu	
Gan		Tăng AST (GOT), ALT (GPT), phosphatase kiềm và LDH		
Thận	Ban	Tăng nitơ urê máu, creatinin và axit uric, đôi khi rất		Giảm tiểu
Phản ứng bất lợi khác		Ra mồ hôi, phù, tăng nhịp tim, đau, tức ngực	Tăng đường huyết, ứ trệ, đau, khó chịu, viêm kết mạc, sốt, rụng tóc, đau cơ	Giảm bạch cầu hạt, chảy máu vòng mạc, chảy máu cam

1) Nếu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng như thế, phải ngừng dùng thuốc.

2) Nếu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng như thế, phải giảm liều, ngừng dùng thuốc, hoặc tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

*Không ghi nhận được thông tin về tần suất xảy ra vì các phản ứng bất lợi được báo cáo tự ý hoặc xảy ra ngoài Nhật Bản.

** Trong một nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của Pletaal trong việc phòng ngừa nhồi máu não tái phát, tỷ lệ "nhức đầu và nhức đầu âm i" là 63/520 (12,1%) và đánh trống ngực là 27/520 (5,2%).

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

ĐƯỢC LẬP HỢC:

Nhóm được lý: thuốc chống huyết khối, ức chế kết tập tiểu cầu không bao gồm heparin.

Mã ATC: B01AC

Từ các số liệu thu được trong 9 nghiên cứu có đối chứng với giả được (trong đó có 1.634 bệnh nhân được cho sử dụng cilostazol), đã chứng minh rằng cilostazol cải thiện khả năng gắng sức được chứng minh bởi sự thay đổi trong khoảng cách đi bộ tối đa và khoảng cách đi bộ không đau sau khi thử nghiệm trên máy đi bộ. Sau 24 tuần điều trị, cilostazol với liều 100 mg hai lần mỗi ngày làm tăng giá trị trung bình khoảng cách đi bộ tối đa dao động từ 60,4 – 129,1 mét, trong khi giá trị trung bình của khoảng cách đi bộ không đau tăng dao động từ 47,3 – 93,6 mét.

Một phân tích tổng hợp dựa trên sự khác biệt trung bình đo được trên 9 nghiên cứu đã cho thấy rằng có cải thiện có ý nghĩa sau mức cơ sở chung là 42 m trong khoảng cách đi bộ tối đa đối với cilostazol 100 mg hai lần mỗi ngày vượt so với mức cải thiện thu được khi dùng giả được. Điều này tương ứng với mức cải thiện tương đối 100% so với giả được. Tác dụng này xuất hiện ít hơn trong nhóm bệnh nhân đái tháo đường so với nhóm bệnh nhân không đái tháo đường. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra cilostazol có tác dụng giãn mạch và điều này được chứng minh trong các nghiên cứu nhỏ trên người, dòng máu ở mắt cá chân được đo bằng máy đo sự thay đổi về thể tích. Cilostazol cũng ức chế sự tăng sinh tế bào cơ trơn ở chuột và tế bào cơ trơn của người trong ống nghiệm, và 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 của người.

Các nghiên cứu trên động vật và trên nam giới (in vivo và ex vivo) đã chỉ ra rằng cilostazol gây ra sự ức chế thuận nghịch kết tập tiểu cầu. Sự ức chế có hiệu quả chống lại một loạt các kết tập (bao gồm áp lực dịch chuyển, axit arachidonic, collagen, ADP và adrenalin); trên nam giới sự ức chế kéo dài lên tới 12 giờ, và khi ngừng sử dụng cilostazol thì sự kết tập hồi phục trong vòng 48 – 96 giờ, mà không có tăng tính kết tập phản xạ. Tác dụng trên tuần hoàn lipid huyết tương đã được kiểm tra trên bệnh nhân dùng Pletaal. Sau 12 tuần, Pletaal với liều 100 mg hai lần mỗi ngày đã làm giảm 0,33 mmol/l (15%) triglycerid và tăng 0,10 mmol/l (10%) cholesterol HDL so với giả được.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được ở pha IV đã được thực hiện để đánh giá tác dụng trong thời gian dài của cilostazol, với sự tập trung vào tỷ lệ tử vong và an toàn. Tổng số có 1.439 bệnh nhân đau cách hồi và không suy tim đã được điều trị với cilostazol hoặc giả được cho tới 3 năm. Về mặt tử vong, tỷ lệ tử vong 36 tháng Kaplan-Meier quan sát được trên thuốc nghiên cứu với thời gian trung bình trên thuốc nghiên cứu 18 tháng là 5,6% (độ tin cậy 95% của 2,8 tới 8,4%) đối với cilostazol và 6,8% (độ tin cậy 95% của 1,9 tới 11,5%) trên giả được. Điều trị dài hạn với cilostazol không làm tăng các mối lo ngại liên quan tới an toàn.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Cilostazol và các chất chuyển hóa có hoạt tính có thời gian bán thải biểu kiến khoảng 11 – 13 giờ. Cilostazol và các chất chuyển hóa có hoạt tính tích lũy gấp 2 lần khi sử dụng mãn tính và đạt tới nồng độ trong máu ở trạng thái ổn định trong vòng một vài ngày. Được động học của cilostazol và 2 chất chuyển hóa có hoạt tính chính của nó là tương tự trên người khỏe mạnh và bệnh nhân đau cách hồi do bệnh động mạch ngoại biên (PAD).

Hấp thu

Cilostazol được hấp thu qua đường uống, với nồng độ tối đa (Tmax) đạt được trong vòng 2 giờ. Chưa rõ sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc. Dùng thuốc với một bữa ăn giàu chất béo sẽ làm tăng hấp thu cilostazol, nồng độ tối đa (Cmax) sẽ tăng 90% và AUC tăng 25%.

Phân bố

Cilostazol liên kết với 95-98% protein, chủ yếu gắn với albumin. Suy gan nhẹ không ảnh hưởng tới liên kết protein, nhưng suy thận nặng làm tăng 27% phần cilostazol tự do trong huyết tương. Sự chiếm chỗ của cilostazol từ protein huyết tương bởi erythromycin, quinidin, warfarin, và omeprazol là không có ý nghĩa lâm sàng.

Chuyển hóa

Cilostazol được chuyển hóa bởi một isoenzym

cytochrom CYP3A4 và phần nhỏ bởi CYP2C19. CYP3A4 bị ức chế bởi nhiều loại thuốc khác nhau, bao gồm omeprazol. Sau khi uống 100 mg cilostazol được đánh dấu, nồng độ cilostazol trong huyết tương là 56%, chất chuyển hóa 3,4-dehydro-cilostazol chiếm 15% (hoạt tính gấp 4 – 7 lần so với hợp chất gốc) và có 4% chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy-cilostazol (hoạt tính bằng 1/5 so với cilostazol).

Chưa rõ chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh nhất là 3,4-dehydro-cilostazol được chuyển hóa bởi enzym nào.

Thải trừ

Không định lượng được cilostazol dạng không chuyển hóa trong nước tiểu; thải trừ chủ yếu là các chất chuyển hóa. 74% các chất chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu, 20% qua phân.

Được động học trên các đối tượng đặc biệt:

Được động học trên người cao tuổi

Không thấy có tác động có ý nghĩa của tuổi đối với được động học của cilostazol hoặc được động học của các chất chuyển hóa trên độ tuổi 50 – 80 tuổi.

Được động học trên bệnh nhân suy thận

Hoạt tính được động học của cilostazol và các chất chuyển hóa của nó là tương tự trên bệnh nhân suy thận nhẹ tới trung bình và trên người khỏe mạnh. Suy thận nặng làm tăng nồng độ các chất chuyển hóa và làm giảm liên kết protein của cilostazol. Các hoạt tính được động học ít có thay đổi.

Được động học trên bệnh nhân suy gan

Được động học của cilostazol và các chất chuyển hóa là tương tự trên bệnh nhân suy gan nhẹ so với người khỏe mạnh. Chưa có nghiên cứu về được động học trên bệnh nhân suy gan nặng và trung bình.

QUA LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

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

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

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

• Pletaal tablets đã được nghiên cứu trong tổng số 226 bệnh nhân bị bệnh nền tắc động mạch mãn tính trong các nghiên cứu mở và mù đôi. Dựa trên đánh giá tổng thể đối với các triệu chứng thiếu máu cục bộ, bao gồm loét, đau và lạnh các chi, thuốc này đã được đánh giá là có hiệu quả hoặc rất có hiệu quả trong 66,12% (119/180) và có hiệu quả nhẹ hoặc khá hơn trong 85% (153/180) bệnh nhân bị thiếu năng tuần hoàn ngoại biên.

• Pletaal tablets đã được nghiên cứu trong tổng số 1.034 bệnh nhân bị nhồi máu não trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả được. Tỷ lệ nhồi máu não hàng năm là 3,43% ở nhóm Pletaal và 5,75% ở nhóm giả được (toàn bộ thời gian quan sát: 873,8 người ở nhóm Pletaal/năm và 973,7 người ở nhóm giả được/năm; tỷ lệ tái phát: 30 ở nhóm dùng Pletaal và 56 ở nhóm dùng giả được). Sự giảm nguy cơ ước tính trên mỗi người/năm đối với điều trị bằng Pletaal so với điều trị bằng giả được là 40,3%. Dựa trên số trường hợp "tử vong do một nguyên nhân" trong suốt thời gian điều trị (một trong những kết luận thứ yếu), tỷ lệ tử vong hàng năm ở nhóm Pletaal được ước tính là 0,92% và ở nhóm giả được là 0,82%, cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ cơn đau thắt ngực trong nhóm Pletaal xảy ra trên nhiều bệnh nhân hơn (6/516) so với nhóm giả được (0/518).

LÝ HÓA HỌC

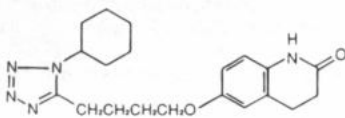
Tên thông thường: Cilostazol <Tên được chấp nhận ở Nhật (JAN)>

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

Công thức phân tử: C₂₀H₂₇N₅O₂

Trọng lượng phân tử: 369,46

Công thức cấu tạo:



Điểm nóng chảy: 158-162°C

Mô tả: Cilostazol có màu trắng đến trắng-vàng nhạt, dạng tinh thể hoặc dạng bột kết tinh. Tan nhẹ trong methanol, trong ethanol (99,5) và trong acetonitril, và thực chất không tan trong nước.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C.

NHÀ SẢN XUẤT: KOREA OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
27, Jeyakongdan 3-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc.