

版下名	プレタールOD錠100mg 100錠 (PTP) 個装箱
版下管理番号	HD89C2D07-1
寸法	48.5×36.5×123 (H) mm
作成ソフト	Adobe Illustrator CS4
出力日	2012.11.12
出力色	■ PANTONE172C ■ 黒
使用フォント	UD新ゴ-M、UD新ゴ-R UD新丸ゴ-DB、UD新丸ゴ-L

表示物等作成用標準品

承認者
(品質保証責任者)

承認日

年月



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐA PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 03/11/2016

抗血小板剤
100mg

プレタールOD錠100mg

100錠 (10錠×10)

□腔内崩壊錠 箱仕様、処方変更・調剤コード表示品 100錠 (PTP) 10錠×10

プレタール® OD 錠 100mg

抗血小板剤
シロスタゾール 100mg
100mg

ご使用に際しては添付文書をご参照ください
アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること

貯法: 室温保存

OG18

製造販売元: 大塚製薬株式会社
〒100-8385 東京都千代田区神田 2-4-1

100錠 (10錠×10)

プレタールOD錠100mg

抗血小板剤
100mg

抗血小板剤
プレタール® OD 錠 100mg

シロスタゾール □腔内崩壊錠

貯法: 室温保存

アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること

100錠 (PTP) 10錠×10

100mg

JAN

4 987035 143819

※このコードは封筒面に表示

分製時には
錠剤ハサミを
ご使用ください

□腔内崩壊錠

プレタール® OD 錠 100mg

Pletaal® OD tablets 100mg

Lot: _____
Exp dd/mm/yyyy

成箱シート: PTP、金箔 (アルミ)
バンド: PP
袋: PE、金箔 (アルミ)

HD89C2D07

※開封後は湿気を避けて保存すること

151

調剤用前記 (西暦年月)

箱仕様、処方変更・調剤コード表示品

プレタール® OD 錠 100mg

シロスタゾール 100mg/錠

OG18

錠 100錠 (10錠×10) PTP

開封口

密封済



dmy
XXXX

Pletaal® OD tab 100 ^{mg} Cilostazol Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	Pletaal® OD tab 100 ^{mg} Cilostazol Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Pletaal® OD tab 100 ^{mg} Cilostazol Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	Pletaal® OD tab 100 ^{mg} Cilostazol Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Pletaal® OD tab 100 ^{mg} Cilostazol Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	Pletaal® OD tab 100 ^{mg} Cilostazol Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Pletaal® OD tab 100 ^{mg} Cilostazol Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	Pletaal® OD tab 100 ^{mg} Cilostazol Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Pletaal® OD tab 100 ^{mg} Cilostazol Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	Pletaal® OD tab 100 ^{mg} Cilostazol Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.



Nhân v'



Nhãn phụ tiếng Việt: Pletaal ODT 100 mg

Thuốc bán theo đơn
Rx Pletaal® OD tablets 100 mg
(Mỗi viên nén tan trong miệng chứa 100 mg
cilostazol)
Hộp 1 túi nhôm x 10 vi x 10 viên
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các
thông tin khác: đề nghị xem trong tờ HDSD
kèm theo.
Số lô SX:..... NSX: dd/mm/yyyy
HD: dd/mm/yyyy. Bảo quản ở nhiệt độ dưới
30°C. Bảo quản tránh ẩm sau khi mở túi nhôm.
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Sản xuất tại: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Second Tokushima Factory (224-18, Hiraishi
Ebisuno, Kawauchi-cho, Tokushima-shi,
Tokushima, Nhật Bản)
Số đăng ký:
DNNK:



Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến Bác sĩ
Đề xa tâm tay trẻ em

Rx

- Chất chống kết tập tiểu cầu -

PLETAAL® OD Tablets 50 mg

PLETAAL® OD Tablets 100 mg

< Viên nén tan trong miệng chứa cilostazol >

MÔ TẢ

1. Thành phần:

Tên biệt dược	Hoạt chất	Tá dược
Pletaal OD Tablets 50 mg	Mỗi viên có chứa 50 mg cilostazol	D-mannitol, cellulose vi tinh thể, crospovidon, tinh bột ngô, aspartam, tinh bột đã tiền gelatin hóa, magiê stearat.
Pletaal OD Tablets 100 mg	Mỗi viên có chứa 100 mg cilostazol	

2. Mô tả sản phẩm:

Tên biệt dược	Mô tả	Bề ngoài	Đường kính (mm)	Dày (mm)	Khối lượng (mg)	Mã số
PLETAAL OD Tablets 50 mg	Viên nén màu trắng		7,0	3,0	Khoảng 125	-
PLETAAL OD Tablets 100 mg	Viên nén màu trắng có vạch khắc		9,0	3,9	Khoảng 250	OG18

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén tan trong miệng

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

PLETAAL OD Tablets 50 mg: Hộp 1 túi nhôm x 10 vi x 10 viên

PLETAAL OD Tablets 100 mg: Hộp 1 túi nhôm x 10 vi 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 (bệnh Berger, xơ cứng động mạch tắc, bệnh mạch máu ngoại biên do đái tháo đường).
- Cải thiện tối đa 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)
- Phòng ngừa nhồi máu não tái phát (ngoại trừ nghẽn mạch não do tim).

<Thận trọng>

Hiệu quả của PLETAAL 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 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.

Do Pletaal OD Tablets 50 mg và 100 mg tan trong miệng nhưng không hấp thu qua niêm mạc miệng, nên nuốt thuốc bằng nước bọt hoặc nước uống.

Lưu ý khi uống thuốc:

(1) Khi uống Pletaal OD Tablets 50 mg và 100 mg mà không dùng nước uống, nên nuốt thuốc với nước bọt sau khi đã ngậm thuốc.

(2) Không nên uống thuốc Pletaal OD Tablets 50 mg và 100 mg ở tư thế nằm.

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.

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 ≤ 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 vớng mạc tăng sinh do đái tháo đường, tăng huyết áp không được kiểm soát tốt).
- Người bệnh có tiền sử nhịp 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 acetylsalicylic acid, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban hoặc apixaban).
- Bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

1. CẢNH BÁO:

Bệnh nhân cần được theo dõi sát về bất kỳ triệu chứng đau thắt nào (như đau ngực), vì việc điều trị bằng PLETAAL có thể làm tăng nhịp mạch, điều này có thể 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 trong khi điều trị bằng PLETAAL dài hạn ở một nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của thuốc trong việc phòng ngừa nhồi máu não tái phát. Cơn đau thắt ngực cũng được ghi nhận ở một số bệnh nhân điều trị bằng PLETAAL.]

2. THẬN TRỌNG

1) Thận trọng khi dùng (Cần thận trọng khi dùng thuốc này ở những bệnh nhân sau đây)

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) Bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông (như warfarin), thuốc ức chế kết tập tiểu cầu (như aspirin, ticlopidin hoặc clopidogrel sulfat), thuốc làm tan huyết khối (như urokinase và alteplase), hoặc prostaglandin E₁ hoặc các dẫn xuất của nó (như alprostadil và limaprost alfadex).
- (4) Bệnh nhân đang có kinh nguyệt (Có nguy cơ đa kinh).
- (5) Bệnh nhân bị giảm tiểu cầu, có xu hướng chảy máu hoặc có bầm chất bị chảy máu (Nếu xảy ra chảy máu thì xu hướng chảy máu có thể tăng lên).
- (6) Bệnh nhân bị hẹp động mạch vành (Nhịp mạch tăng có thể do việc điều trị bằng PLETAAL có thể gây ra cơn đau thắt ngực).
- (7) Bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc có bất thường về dung nạp glucose (Có thể xảy ra phản ứng phụ xuất huyết).
- (8) Bệnh nhân bị cao huyết áp nặng với huyết áp cao liên tục (như bệnh cao huyết áp ác tính).
- (9) Những bệnh nhân sử dụng PLETAAL lâu dài nên được giám sát định kỳ bất cứ dấu hiệu hay triệu chứng giảm lượng bạch cầu và/hoặc lượng tiểu cầu.

2) Thận trọng quan trọng

- (1) Không nên dùng PLETAAL cho những bệnh nhân bị nhồi máu não cho đến khi tình trạng bệnh đã ổn định.
- (2) Cần thận trọng khi dùng PLETAAL cho bệnh nhân bị nhồi máu não vì có khả năng tương tác với các thuốc khác như các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu. Ở bệnh nhân bị nhồi máu não có huyết áp cao, cần kiểm soát huyết áp một cách đầy đủ trong khi điều trị với PLETAAL.
- (3) Nếu ghi nhận có tăng nhịp mạch quá mức ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch vành trong khi điều trị với PLETAAL, 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.
- (4) PLETAAL là một thuốc có tác dụng ức chế cyclic nucleotid phosphodiesterase 3 (PDE3). Các nghiên cứu so sánh dài hạn về các thuốc trợ tim có tác dụng ức chế PDE3 (milrinon và vesnarinon) ở những bệnh nhân bị suy tim xung huyết (nhóm III tới 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 trợ tim này thấp hơn so với những bệnh nhân dùng giả dược. Ngoài ra, tiên lượng sau khi điều trị dài hạn với các chất ức chế PDE3, bao gồm cả PLETAAL, chưa được xác định ở những bệnh nhân không bị suy tim xung huyết.

3) Bệnh nhân cao tuổi:

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

4) Bệnh nhân trẻ em:

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

5) 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 vi PTP đã dẫn đến những biến chứng nghiêm trọng như thủng thực quản và viêm trung thất).

6) Các thận trọng khác

(1) Trong các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại của cilostazol ở chó săn thỏ được cho uống liều cao trong 13 tuần và 52 tuần, đã ghi nhận có dày màng trong tim và thương tổn động mạch vành. Liều không gây độc tương ứng là 30 và 12 mg/kg/ngày. Không ghi nhận những thay đổi ở tim này trên chuột và 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.

(2) 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 động vật chứng khác (40,2 tuần so với 43,5 tuần).

(3) Trong một nghiên cứu lâm sàng để đánh giá hiệu quả của PLETAAL 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 PLETAAL (11/520 bệnh nhân) so với ở nhóm giả được (1/523 bệnh nhân).

(4) Việc dùng kết hợp 1 liều đơn lovastatin 80 mg với 1 liều đơn PLETAAL 100 mg đã làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của lovastatin là 64% so với khi chỉ dùng lovastatin.

7) 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).

8) Ảnh hưởng 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 E₁ 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 thử nghiệm bất thường trong phòng thí nghiệm, 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 kiểm tra và 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^(muy) 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 hóa chất hô hấp 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 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 cảm¹⁾		Ban	Phát ban, nổi mề đay và ngứa	Nhạy cảm với ánh sáng
Tim mạch²⁾		Đánh trống ngực**, nhịp tim nhanh, nhịp 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 kinh²⁾		Nhức đầu/nhức đầu âm ỉ**, 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, đại tiện 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			Tăng nitơ urê máu, creatinin và axit uric, tiểu tiện rắt	Giảm tiểu
Phản ứng bất lợi khác		Ra mồ hôi, phù, tăng nhịp tim, đau, tức ngực	Tăng đường huyết, ù tai, đau, khó chịu, yếu, viêm kết mạc, sốt, rụng tóc, đau cơ	Giảm bạch cầu hạt, chảy máu võng 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 ỉ” 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.

DƯỢC LỰC HỌC:

1. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu

(1) Các nghiên cứu *in vitro*

- Cilostazol ức chế sự kết tập tiểu cầu ở người gây ra do ADP, collagen, axit arachidonic, adrenalin và thrombin. Thuốc còn ức chế sự kết tập tiểu cầu gây ra do stress mạnh.
- Cilostazol ức chế sự kết tập tiểu cầu ban đầu gây ra do ADP và adrenalin và cho thấy có tác dụng làm phân tán khối kết tập tiểu cầu ở người gây ra do nhiều tác nhân làm kết tập khác nhau.
- Cilostazol ức chế sự tạo thành thromboxan A₂ trong tiểu cầu người được hoạt hóa.
- Cilostazol ức chế hoạt tính trợ đông của tiểu cầu người.

(2) 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, axit arachidonic và adrenalin khi dùng đường uống ở những bệnh nhân bị nghẽn tắc động mạch mãn 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 tập tiểu cầu).

2. Tác dụng chống huyết khối

- Cilostazol làm giảm tỷ lệ tử vong do nghẽn mạch phổi được tạo ra trong thực nghiệm ở chuột nhắt bằng cách tiêm tĩnh mạch ADP hoặc chất tạo keo.
- Cilostazol ngăn chặn sự tiến triển của thiếu năng tuần hoàn ngoại biên do huyết khối ở các chân sau của chó được tạo ra bằng cách tiêm vào động mạch đùi dung dịch Natri laurat.
- 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 axit 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.

3. Tác dụng làm giãn mạch

- Cilostazol ức chế sự co lại của động mạch đùi, động mạch não giữa và động mạch nền cô lập ở chó được tạo ra do KCl và prostaglandin $F_{2\alpha}$.
- 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.

4. 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

5. 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 lactat dehydrogenase từ tế bào nội mô nuôi cấy ở người được kích hoạt bởi homocystein hoặc lipopolysacharid.

6. Cơ chế tác dụng

- Thử nghiệm trên thỏ đã cho thấy là cilostazol ngăn chặn sự phóng thích serotonin từ tiểu cầu mà không ảnh hưởng đến sự thu nhận serotonin và adenosin của tiểu cầu. Thuốc này ức chế sự kết tập tiểu cầu gây ra do thromboxan A_2 (TXA₂).
- Cilostazol có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu và làm giãn mạch bằng cách ức chế chọn lọc PDE3 (PDE ức chế GMP vòng - cGMP) ở tiểu cầu và cơ trơn mạch máu.
- Tác dụng chống kết tập tiểu cầu người của cilostazol được tăng lên khi có sự hiện diện của tế bào nội mô mạch máu hoặc prostaglandin E_1 .
- Tác dụng chống kết tập tiểu cầu ở chó của cilostazol được tăng lên khi có sự hiện diện của prostaglandin I_2 hoặc adenosin.

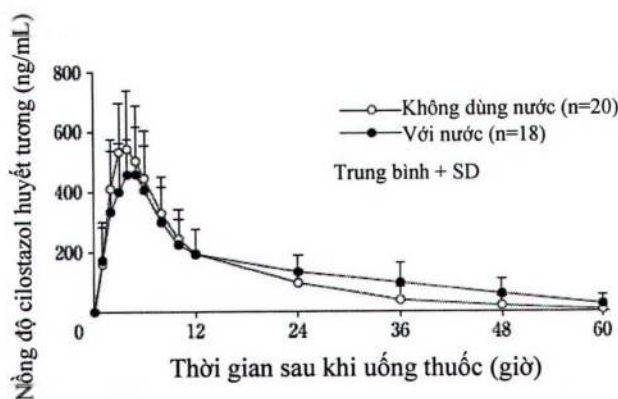
ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

1. Hấp thu

Nồng độ trong huyết tương

- (1) Nồng độ cilostazol trong huyết tương theo thời gian sau khi uống liều đơn Pletaal OD Tablets 100 mg 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 Pletaal OD Tablets 100 mg:



Bảng 1. Các thông số dược động học sau khi uống liều đơn Pletaal OD Tablets 100 mg:

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)

(2) Sau khi cho những người lớn khỏe mạnh nhịn ăn uống một liều đơn cilostazol 100 mg, hai chất chuyển hóa có hoạt tính được tìm thấy là: OPC-13015 (chất chuyển hóa được khử nước) và OPC-13213 (chất chuyển hóa được hydroxyl hóa).

(3) Khi uống một liều đơn cilostazol 50 mg sau khi ăn ở người lớn khỏe mạnh, 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.

2. Phân bố

Liên kết với protein

Cilostazol: Trên 95% (thẩm tách cân bằng *in vitro*, 0,1-6 µg/mL)

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

Chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy có hoạt tính OPC-13213: 53,7% (siêu lọc *in vitro*, 1 µg/mL)

3. Chuyển hóa

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

4. Thải trừ

Cilostazol được thải trừ chủ yếu bởi quá trình chuyển hóa và sau đó các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu.

Thời gian bán thải biểu kiến của cilostazol là 10,5 giờ. Hai chất chuyển hóa chính là dehydro-cilostazol và 4'-trans-hydroxy cilostazol có thời gian bán thải biểu kiến tương đương nhau.

Thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua nước tiểu (74%), phần còn lại thải trừ qua phân. Không tính được số lượng cilostazol không đổi được bài tiết trong nước tiểu, và có ít hơn 2% liều dùng được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa dehydro-cilostazol. Có khoảng 30% liều dùng được thải trừ

trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy. Phần còn lại được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa khác, không có chất nào trong số này vượt quá 5% tổng lượng thải trừ.

5. Dược động học ở bệnh nhân bị suy thận (ngoài Nhật Bản)

Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng uống lặp lại liều PLETAAL 100 mg/ngày trong 8 ngày 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 đến vừa là tương đương với nồng độ ở những người bình thường khỏe mạnh.

6. Dược động học ở những bệnh nhân bị suy gan (ngoài Nhật Bản)

Ở những bệnh nhân bị suy gan từ nhẹ đến vừa, nồng độ cilostazol trong huyết tương sau khi uống một liều đơn PLETAAL 100 mg là tương đương với nồng độ ở những người bình thường khỏe mạnh (C_{max} giảm 7% và AUC giảm 8%).

7. Tương tác thuốc (ngoài Nhật Bản)

Khi được dùng kết hợp với một liều đơn warfarin 25 mg, PLETAAL đã không ức chế sự chuyển hóa hoặc tác dụng dược lý của R- và S-warfarin.

Dùng kết hợp một liều đơn cilostazol 100 mg trong khi dùng nhắc lại erythromycin 500 mg x 3 lần/ngày, trong 7 ngày đã làm tăng C_{max} của cilostazol là 47% và AUC là 87% so với khi chỉ dùng cilostazol.

Dùng kết hợp một liều đơn ketoconazol 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.

Dùng kết hợp diltiazem hydrochlorid 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.

Dùng kết hợp một liều đơn cilostazol 100 mg với 240 mL nước bưởi đã làm tăng C_{max} của cilostazol là 46% và AUC là 14% so với khi dùng cilostazol mà không có nước bưởi.

Dùng kết hợp một liều đơn cilostazol 100 mg trong khi dùng lặp lại omeprazol 40 mg x 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.

QUÁ 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.

LÝ HÓA HỌC

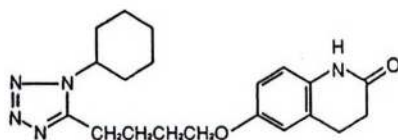
Tên thông thường: Cilostazol <Tên được chấp nhận ở Nhật (JAN)>

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 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. Bảo quản tránh ẩm sau khi mở túi nhôm.

NHÀ SẢN XUẤT: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. Second Tokushima Factory.
(224-18, Hiraishi Ebisuno, Kawauchi-cho, Tokushima-shi, Tokushima, Nhật Bản)/.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

