

MẪU NHÃN THUỐC

2. Bao bì trực tiếp:
- Vỉ 10 viên nén.



2. Bao bì ngoài:
- Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/02/2019

TP. Long Xuyên, ngày 15 tháng 10 năm 2018

TL. TỔNG GIÁM ĐỐC

PTGD Quản Lý Chất Lượng



ĐS. Phạm Thị Bích Thủy

MẪU NHÃN THUỐC

2. Bao bì ngoài:

- Hộp 6 vỉ x 10 viên nén.

Rx Thuốc kê đơn

Crybotas[®] 50

Cilostazol 50 mg

Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
 27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang.
Sản xuất tại: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm
 Đường Vũ Trọng Phụng, K. Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang

WHO-GMP

Thành phần: Mỗi viên nén chứa:
 Cilostazol 50 mg
 Tá dược vđ 1 viên

Bảo quản: Nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ẩm và ánh sáng.

Tiêu chuẩn: TCCS.

SDK/ Reg. No.: XX-XXXXX-XX

Chỉ định - Chống chỉ định - Tác dụng không mong muốn - Thần trọng - Liều dùng, cách dùng và các thông tin khác: Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Để xa tầm tay trẻ em
 Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



Crybotas[®] 50

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén

Rx Prescription drug

Crybotas[®] 50

Cilostazol 50 mg

Agimexpharm Pharmaceutical Joint Stock Company
 27 Nguyễn Thái Học Street, My Binh Ward, Long Xuyen City, An Giang Province, Vietnam
Manufactured by: Branch of Agimexpharm Pharmaceutical JSC.
 Agimexpharm Pharmaceutical Factory
 Vu Trong Phung Street, Thanh An Hamlet, My Tho Ward, Long Xuyen City, An Giang Province, Vietnam

WHO-GMP

Composition: Each tablet contains:
 Cilostazol 50 mg
 Excipients q.s 1 tablet

Storage: Protect from humidity and light, below 30 °C.

Specification: In house.

Indications - Contraindications - Undesirable effects - Precautions - Dosage - Administration and other information: Read the leaflet insert.

Keep out of reach of children
Read carefully the instructions before use

Số lô SX/ Batch No.: XXXXXX
 Ngày SX/ Mfg. Date: XX/XX/XX
 HD/ Exp. Date: XX/XX/XX

Mã vạch





TP. Long Xuyên, ngày 15 tháng 10 năm 2018

TL. TỔNG GIÁM ĐỐC

PTGD, Quản Lý Chất Lượng

ĐS. ~~Phạm Thị Bích Thủy~~

MẪU NHÃN THUỐC

2. Bao bì ngoài:

- Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

Rx Thuốc kê đơn

AGIMEXPHARM

Crybotas[®] 50

Cilostazol 50 mg

Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang.
Sân xuất tại: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm
Đường Vũ Trọng Phụng, K. Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang

WHO-GMP

Crybotas[®] 50

Thành phần: Mỗi viên nén chứa:
Cilostazol 50 mg
Tá dược vđ 1 viên

Bảo quản: Nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ẩm và ánh sáng.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Số lô SX/ Batch No.: XXXXXX
Ngày SX/ Mfg. Date: XX/XX/XX
HD/ Exp. Date: XX/XX/XX

Chỉ định - Chống chỉ định - Tác dụng không mong muốn - Thận trọng - Liều dùng - Cách dùng và các thông tin khác: Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Đề xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

WHO-GMP

Agimexpharm Pharmaceutical Joint Stock Company
27 Nguyễn Thái Học Street, Mỹ Bình Ward, Long Xuyên City, An Giang Province, Vietnam
Manufactured by: Branch of Agimexpharm Pharmaceutical JSC.
Agimexpharm Pharmaceutical Factory
Vũ Trọng Phụng Street, Thành Mỹ Thới Ward, Long Xuyên City, An Giang Province, Vietnam

Cilostazol 50 mg

Crybotas[®] 50

AGIMEXPHARM

Rx Prescription drug

Crybotas[®] 50

Mã vạch

Composition: Each tablet contains:
Cilostazol 50 mg
Excipients q.s 1 tablet

Storage: Protect from humidity and light, below 30 °C.

Specification: In house.

SDK/ Reg. No.: XX-XXXX-XX

Indications - Contraindications - Undesirable effects - Precautions - Dosage - Administration and other information: Read the leaflet insert.

Keep out of reach of children
Read carefully the instructions before use

TP. Long Xuyên, ngày 15 tháng 10 năm 2018

TL. TỔNG GIÁM ĐỐC

P.TGD. Quản Lý Chất Lượng

ĐS. Phạm Thị Bích Thủy

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx
Crybotas® 50

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thành phần công thức cho 1 viên:

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên **Crybotas® 50** chứa 50 mg Cilostazol.

Thành phần tá dược:

Mannitol, Tinh bột ngô, Calci carboxy methyl cellulose, Hydroxypropyl methyl cellulose 606, Natri lauryl sulfat, Colloidal silicon dioxit, Magnesi stearat.

Dạng bào chế: Viên nén tròn màu trắng, đường kính 6,0 mm, hai mặt trơn.

Chỉ định:

Điều trị cơn đau cách hồi do bệnh động mạch chi dưới mạn tính để cải thiện khoảng cách cho người đi bộ; thuốc chỉ hạn chế dùng hàng hai để điều trị cơn đau cách hồi khi thay đổi lối sống và các can thiệp thích hợp khác thất bại.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Cilostazol uống 2 lần/ngày, uống xa bữa ăn, trước bữa ăn chính ít nhất 0,5 giờ, hoặc sau bữa ăn chính ít nhất 2 giờ, không nên uống thuốc lúc đói.

Bệnh nhân đang điều trị cilostazol khi cần chỉ định ngừng thuốc hoặc giảm liều không bị hiệu ứng ngược (tăng kết tập tiểu cầu).

Liều dùng:

Điều trị giảm triệu chứng đi khắp khiếm cách hồi do bệnh động mạch chi dưới: Liều thường dùng cilostazol ở người lớn là 100 mg/lần, 2 lần/ngày.

Nếu sử dụng cilostazol cùng với các thuốc ức chế CYP2C19 (omeprazol), CYP3A4 (clarithromycin, diltiazem, erythromycin, itraconazol, ketocotazol) cần giảm liều đến 50 mg/lần, 2 lần/ngày.

Tác dụng của cilostazol không xuất hiện ngay, thường biểu hiện tác dụng sau khi bắt đầu điều trị từ 2-4 tuần. Thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi có tác dụng có thể lên đến 12 tuần.

Tránh dùng khi có suy gan vừa và nặng, hoặc có suy thận với mức lọc cầu thận dưới 25 ml/phút/1,73 m².

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:

Dị ứng với cilostazol hoặc bất kỳ thành phần 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 dễ xuất huyết (như viêm loét dạ dày tá tràng đang hoạt động, đột quỵ do xuất huyết não trong vòng 6 tháng, bệnh vông mạc tăng sinh do đái tháo đường, tăng huyết áp chưa kiểm soát tốt).

Bệnh nhân có tiền sử nhịp nhanh thất, rung thất hoặc ngoại tâm thu thất đa ổ, đã hoặc chưa được

điều trị thích hợp, bệnh nhân có khoảng QT kéo dài.

Bệnh nhân có tiền sử rối loạn nhịp tim nhanh nặng.

Bệnh nhân được điều trị đồng thời với hai hoặc nhiều hơn thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc các thuốc chống đông (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 qua, hoặc có can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Cilostazol dùng để làm giảm đi khắp khiêng gián cách khi đi một quãng dài ở người bị bệnh mạch ngoại biên không đau khi nghỉ và không có mô ngoại vi bị hoại tử. Thuốc chỉ dùng điều trị hàng hai sau khi thay đổi lối sống và các can thiệp khác (như bỏ hút thuốc kiểm soát huyết áp, điều hòa lipid huyết, kiểm soát bệnh đái tháo đường, giảm béo) thất bại. Sau 3 tháng điều trị, nếu không đỡ, có thể cân nhắc ngừng thuốc.

Tránh dùng cilostazol khi có tổn thương gan vừa hoặc nặng, tổn thương thận khi eGFR (tốc độ lọc cầu thận ước lượng) < 25 ml/phút/1,73 m².

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

Dựa trên cơ chế tác dụng, cilostazol có thể gây nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, loạn nhịp nhanh và/hoặc hạ huyết áp. Sự gia tăng nhịp tim liên quan với cilostazol là khoảng 5 đến 7 nhịp/phút; ở những bệnh nhân có nguy cơ này có thể gây ra cơn đau thắt ngực.

Những bệnh nhân có nguy cơ cao bị các biến cố tim mạch nghiêm trọng do tăng nhịp tim, như bệnh nhân bị bệnh mạch vành ổn định, cần được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị bằng 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 gần đây, hoặc có tiền sử rối loạn nhịp tim nhanh nghiêm trọng (xem phần *Chống chỉ định*).

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

Nên cảnh báo bệnh nhân thông báo nếu có bất kỳ dấu hiệu chảy máu hoặc dễ bị bầm tím trong khi điều trị. Trong trường hợp chảy máu vớng mạc, cần ngưng điều trị với cilostazol (xem phần *Chống chỉ định* và *Tương tác*).

Do tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu nên cilostazol có thể làm tăng nguy cơ chảy máu khi phẫu thuật (bao gồm các tiểu phẫu như nhổ răng). Nếu bệnh nhân tiến hành phẫu thuật và tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu là không cần thiết, nên ngừng cilostazol 5 ngày trước phẫu thuật.

Hiếm hoặc rất hiếm có các báo cáo bất thường về huyết học bao gồm giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm huyết cầu và thiếu máu bất sản. Hầu hết các bệnh nhân hồi phục sau khi ngưng dùng cilostazol. Tuy nhiên, một số trường hợp giảm huyết cầu và thiếu máu bất sản có thể dẫn tới tử vong.

Ngoài báo cáo về chảy máu và dễ bầm tím, bệnh nhân cần được cảnh báo để kịp thời báo cáo ngay bất kỳ triệu chứng nào có thể dẫn tới phát hiện sớm của rối loạn tạo máu như sốt và đau họng. Nên tiến hành xét nghiệm công thức máu nếu phát hiện nhiễm khuẩn hoặc có triệu chứng lâm sàng về rối loạn tạo máu. Cần ngưng thuốc ngay nếu có triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng bất thường về huyết học. Trong trường hợp bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc CYP2C19, nồng độ cilostazol trong huyết tương đã được thấy là tăng lên. Trong những trường hợp như vậy, nên sử dụng liều cilostazol 50 mg x 2 lần/ngày.

Cần thận trọng khi dùng cilostazol đồng thời với bất kỳ thuốc nào gây giảm huyết áp do khả năng gây hạ huyết áp kèm nhịp nhanh phản xạ (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

Cần thận trọng khi phối hợp cilostazol với bất kỳ thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác (xem phần *Tương tác*).

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ có thai:

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của cilostazol lên phụ nữ có thai. Trên động vật thực nghiệm cho thấy cilostazol làm giảm trọng lượng thai, tăng tỷ lệ bất thường về tim mạch, thận, xương; (bất thường vách liên thất, quai động mạch chủ, động mạch dưới đòn; chậm cốt hóa). Do đó, tránh dùng cilostazol ở phụ nữ mang thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai hoặc đang sử dụng các biện pháp tránh thai nên tham khảo ý kiến bác sĩ cẩn thận trước khi điều trị với thuốc này.

Thời kỳ cho con bú:

Cilostazol được bài tiết vào sữa trên động vật thực nghiệm, do đó cần ngừng cho con bú khi dùng thuốc hoặc dừng thuốc do nguy cơ đối với trẻ bú mẹ.

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

Vì thuốc có thể gây chóng mặt, mệt mỏi, mất ngủ, đau đầu, thận trọng lái xe và vận hành máy móc khi sử dụng thuốc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Chất ức chế kết tập tiểu cầu: Cilostazol là chất ức chế PDE III (phosphodiesterase III) có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh, dùng cilostazol 150 mg x 2 lần/ngày trong vòng 5 ngày không thấy kéo dài thời gian chảy máu.

Aspirin (ASA): Dùng đồng thời cilostazol và aspirin trong thời gian ngắn (≤ 4 ngày) cho thấy tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu tăng 23-25% so với chỉ dùng aspirin.

Không thấy rõ tần suất cao hơn của tác dụng phụ xuất huyết ở bệnh nhân dùng cilostazol cùng aspirin so với bệnh nhân dùng giả dược và liều aspirin tương đương.

Clopidogrel và các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác: Dùng đồng thời cilostazol và clopidogrel không ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin (PT) hay thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT). Tất cả người tình nguyện khỏe mạnh trong nghiên cứu có kéo dài thời gian chảy máu khi chỉ dùng clopidogrel một mình và khi dùng đồng thời với cilostazol không gây tác động đáng kể trên thời gian chảy máu. Cần thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với bất kỳ loại thuốc nào gây ức chế kết tập tiểu cầu. Cần cân nhắc theo dõi định kỳ thời gian chảy máu. Chống chỉ định cilostazol đối với bệnh nhân đang điều trị với 2 hoặc nhiều hơn thuốc chống kết tập tiểu cầu/yếu tố chống đông máu.

Trong thử nghiệm CASTLE, tỉ lệ cao hơn về chảy máu được quan sát thấy khi dùng đồng thời clopidogrel, ASA và cilostazol.

Các thuốc chống đông đường uống như warfarin: Trong một nghiên cứu lâm sàng dùng liều đơn, không thấy ức chế sự chuyển hóa warfarin hay tác động trên các thông số đông máu (PT, aPTT, thời gian chảy máu). Tuy nhiên, cần thận trọng ở bệnh nhân dùng cả cilostazol với bất kỳ tác nhân chống đông khác, và yêu cầu theo dõi thường xuyên nguy cơ chảy máu.

Chống chỉ định dùng cilostazol đối với bệnh nhân đang điều trị với 2 hoặc nhiều hơn thuốc chống kết tập tiểu cầu/yếu tố chống đông máu.

Các chất ức chế Cytochrom P-450 (CYP): Cilostazol được chuyển hóa mạnh bởi các enzym CYP, cụ thể là CYP3A4 và CYP2C19 và ít hơn là CYP1A2. Chất chuyển hóa dehydro, chất có hoạt lực ức chế kết tập tiểu cầu gấp 4-7 lần cilostazol, dường như được hình thành chủ yếu thông qua CYP3A4. Chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy có hoạt lực bằng 1/5 cilostazol dường như được hình thành chủ

yếu thông qua CYP2C19. Do đó, các thuốc gây ức chế CYP3A4 (ví dụ, các macrolid, azol kháng nấm, chất ức chế protease) hay CYP2C19 (như các thuốc ức chế bơm proton - PPIs) làm tăng tổng hoạt tính dược lý và có thể tăng cường các tác dụng không mong muốn của cilostazol. Cần xem xét giảm liều cilostazol xuống 50 mg x 2 lần/ngày nếu như bệnh nhân điều trị đồng thời với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, CYP2C19.

Dùng cilostazol cùng với erythromycin (chất ức chế CYP3A4) dẫn tới tăng AUC của cilostazol 72%, kèm theo tăng 6% AUC của chất chuyển hóa dehydro và tăng 119% AUC của chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy.

Dựa trên AUC, tổng hoạt lực của cilostazol tăng lên 34% khi dùng đồng thời với erythromycin. Dựa trên những dữ liệu này, xem xét liều cilostazol 50 mg x 2 lần/ngày nếu dùng chung với thuốc erythromycin hoặc clarithromycin.

Dùng đồng thời ketoconazol (chất ức chế CYP3A4) và cilostazol dẫn tới tăng 117% trong AUC của cilostazol, cùng với giảm 15% trong AUC của chất chuyển hóa dehydro và tăng 87% trong AUC của chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy, dẫn tới tổng hoạt lực tăng 35% khi phối hợp với ketoconazol. Dựa trên những dữ liệu này, xem xét liều cilostazol 50 mg x 2 lần/ngày nếu dùng chung với thuốc ketoconazol hoặc các thuốc tương tự (như itraconazol).

Dùng cilostazol đồng thời với diltiazem (chất ức chế yếu CYP3A4) dẫn tới tăng AUC của cilostazol 44%, tăng 4% trong AUC của chất chuyển hóa dehydro và tăng 43% trong AUC của chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy. Dựa trên AUC, tổng hoạt lực của cilostazol tăng lên 19% khi dùng chung với diltiazem. Dựa trên những dữ liệu này, không cần phải điều chỉnh liều cilostazol. Dùng liều đơn cilostazol 100 mg với 240 ml nước ép quả bưởi chùm (một chất ức chế CYP3A4 trong ruột) không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của cilostazol. Dựa trên những dữ liệu này, không cần thiết phải điều chỉnh liều cilostazol. Một số tác dụng lâm sàng liên quan của cilostazol vẫn có thể xảy ra ở lượng cao của nước ép quả bưởi chùm. Dùng cilostazol cùng với omeprazol (chất ức chế CYP2C19) làm tăng AUC của cilostazol lên 22%, đồng thời AUC của chất chuyển hóa dehydro tăng 68% và AUC của chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy giảm 36%, dẫn tới tổng hoạt lực tăng 47% khi phối hợp với omeprazol. Dựa trên những dữ liệu này, liều khuyến cáo của cilostazol là 50 mg x 2 lần/ngày nếu dùng chung với omeprazol.

Cơ chất cytochrom P-450: Cilostazol đã được cho thấy làm tăng AUC của lovastatin (cơ chất nhạy cảm đối với CYP3A4) và acid β -hydroxy của nó bằng 70%.

Cần thận trọng khi dùng cilostazol đồng thời với cơ chất CYP3A4 có khoảng điều trị hẹp (ví dụ cisaprid, halofantrin, pimozid, dẫn xuất nấm cựa gà). Cần thận trọng trong trường hợp dùng đồng thời với các statin được chuyển hóa bởi CYP3A4 như simvastatin, atorvastatin, lovastatin.

Chất cảm ứng enzym cytochrom P-450: Tác động của các chất gây cảm ứng CYP3A4 và CYP2C19 (như carbamazepin, phenytoin, rifampicin và St. John's wort) trên dược động học của cilostazol chưa được đánh giá. Trên lý thuyết, tác dụng chống kết tập tiểu cầu có thể bị thay đổi và cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi dùng cilostazol với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 và CYP2C19. Trong các nghiên cứu lâm sàng, hút thuốc lá (gây cảm ứng CYP1A2) làm giảm nồng độ cilostazol trong huyết tương 18%.

Các tương tác khác: Cần thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với bất cứ thuốc nào có khả năng giảm huyết áp do có thể hiệp đồng tác dụng hạ áp với nhịp tim nhanh phản xạ.

Tương tác thức ăn: Nếu uống cilostazol cùng với bữa ăn có nhiều mỡ có thể dẫn tới tăng nồng độ đỉnh lên đến 90% và AUC lên đến 24%. Một số thảo dược làm tăng tác dụng kháng tiểu cầu của cilostazol: Cỏ linh lăng, cây hoi, quả việt quất, cây dứa, húng chanh, dầu quả anh thảo, tỏi, nghệ, gừng, sâm, bạch quả, hạt nho, trà xanh, hạt dẻ, cam thảo, tần bì, cỏ ba lá, liều.

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.

Tác dụng không mong muốn:

Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$); không thể ước lượng tần suất được liệt kê "Chưa rõ tần suất".

Các phản ứng không mong muốn thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng là nhức đầu ($> 30\%$), tiêu chảy và phân bất thường ($> 15\%$). Những phản ứng này thường nhẹ đến trung bình và đôi khi giảm bớt khi giảm liều.

Tần suất phản ứng quan sát được trong giai đoạn lưu hành trên thị trường được coi là "Chưa rõ tần suất" (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Các phản ứng bất lợi được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và trong khi lưu hành trên thị trường được bao gồm trong bảng dưới đây:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Vết bầm máu
	Ít gặp	Thiếu máu
	Hiếm gặp	Thời gian chảy máu kéo dài, tăng tiểu cầu
	Chưa rõ tần suất	Dễ chảy máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu bất sản
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Dị ứng
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Thường gặp	Phù (ngoại biên, mặt), biếng ăn
	Ít gặp	Tăng đường huyết, đái tháo đường
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Lo âu
Rối loạn 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 nhẹ, giảm cảm giác
Rối loạn mắt	Chưa rõ tần suất	Viêm kết mạc
Rối loạn tai và mê cung	Chưa rõ tần suất	Ù tai
Rối loạn tim mạch	Thường gặp	Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim, ngoại tâm thu
	Ít gặp	Nhồi máu cơ tim, rung tâm nhĩ, suy tim sung huyết, tim nhanh trên thất, nhịp nhanh thất, ngất
Rối loạn mạch máu	Ít gặp	Xuất huyết mắt, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết không xác định, hạ huyết áp tư thế đứng
	Chưa rõ tần suất	Nóng bừng, tăng huyết áp, hạ huyết áp, xuất huyết não, xuất huyết phổi, xuất huyết cơ, xuất huyết đường hô hấp, xuất huyết dưới da
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Thường gặp	Viêm mũi, viêm họng
	Ít gặp	Khó thở, viêm phổi, ho
	Chưa rõ tần suất	Viêm phổi kẽ

Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy, phân bất thường
	Thường gặp	Buồn nôn và nôn, khó tiêu, đầy hơi, đau bụng
	Ít gặp	Viêm dạ dày
Rối loạn gan mật	Chưa rõ tần suất	Viêm gan, chức năng gan bất thường, vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban, ngứa
	Chưa rõ tần suất	Chàm, phát ban da, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mày đay
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Đau nhức cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Hiếm gặp	Suy thận
	Chưa rõ tần suất	Đái ra máu, đái rắt
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Thường gặp	Đau ngực, suy nhược
	Ít gặp	Ốn lạnh, khó ở
	Chưa rõ tần suất	Sốt, đau
Xét nghiệm	Chưa rõ tần suất	Tăng acid uric, tăng urê máu, tăng creatinin máu

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

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, tiêu 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 không phù hợp với lọc máu ngoài thận. Khi có biểu hiện quá liều nặng cần cho bệnh nhân ngừng thuốc ngay và nếu cần thiết đưa bệnh nhân đến bệnh viện điều trị.

Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

Đặc tính dược lực học:

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

Mã ATC: B01AC23.

Cilostazol là một dẫn chất quinolinon ức chế phosphodiesterase tế bào, chọn lọc hơn lên phosphodiesterase III, gây tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu và giãn mạch. Cơ chế tác dụng của cilostazol chưa được biết đầy đủ. Thuốc có tác dụng ức chế phosphodiesterase typ III của tế bào, dẫn tới ngăn chặn giáng hóa, do đó làm tăng nồng độ AMP vòng trong tiểu cầu và mạch máu. Sự tăng nồng độ AMP vòng làm cho giãn mạch và ức chế kết tập tiểu cầu. Cilostazol ức chế có hồi phục kết tập tiểu cầu gây ra bởi nhiều yếu tố kích thích như thrombin, ADP, collagen, acid arachidonic, epinephrin, stress chấn thương. Nghiên cứu in vitro còn cho thấy cilostazol có thể ức chế sự phì đại của tế bào cơ trơn.

Cilostazol tác dụng lên cả lòng mạch và chức năng tim mạch. Trên thực nghiệm ở động vật cho thấy cilostazol có tác dụng giãn mạch không đồng nhất, gây giãn động mạch đùi nhiều hơn so với động mạch vùng đốt sống cổ, động mạch cảnh, và động mạch mạc treo tràng trên. Động mạch thận không đáp ứng với tác dụng của cilostazol. Ngoài ra, cilostazol còn có tác dụng làm tăng nhịp tim, co cơ tim, tăng lưu lượng máu mạch vành, tăng tính tự động của tâm thất, có thể gây ra ngoại tâm thu thất

hoặc nhịp nhanh thất. Cilostazol còn có tác dụng làm thay đổi nồng độ lipoprotein, giảm nồng độ triglycerid và tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), không làm thay đổi nồng độ cholesterol toàn phần, lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), lipoprotein (a).

Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Cilostazol được hấp thu qua đường uống. Khi uống một liều đơn 100 mg cilostazol cùng bữa ăn có nhiều mỡ sẽ làm tăng hấp thu cilostazol, C_{max} sẽ tăng khoảng 90% và AUC tăng khoảng 25%. Sinh khả dụng tuyệt đối của cilostazol chưa được biết.

Phân phối: Cilostazol gắn với protein huyết tương là 95 - 98%, chủ yếu gắn với albumin. Tỷ lệ trung bình gắn protein huyết tương của chất chuyển hóa 3,4 dehydro-cilostazol là 97,4%; của 4'-trans-hydroxy-cilostazol là 66%. Phần cilostazol tự do trong huyết tương của cilostazol ở những bệnh nhân suy thận cao hơn 27% so với người bình thường.

Chuyển hóa: Cilostazol chuyển hóa mạnh ở gan bởi enzym cytochrom P-450 chủ yếu là CYP3A4, phần nhỏ do CYP2C19 thành chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Có 2 chất chuyển hóa chính còn hoạt tính: 3,4 dehydrocilostazol và 4'-trans-hydroxy-cilostazol là những chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh nhất, chiếm ít nhất 50% hoạt tính dược học. Sau khi uống 100 mg cilostazol có gắn phóng xạ, 56% tổng các chất phân tích trong huyết tương là cilostazol, còn lại 15 % là 3,4 dehydro-cilostazol (có tác dụng hoạt tính ức chế phosphodiesterase III cao gấp 4-7 lần so với cilostazol) và 4% là 4'-trans-hydroxy-cilostazol (tác dụng dược lý bằng 1/5 cilostazol).

Thải trừ: Cilostazol thải trừ chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa có và không có hoạt tính qua nước tiểu (74%) và qua phân (20%). Không định lượng được cilostazol dạng không chuyển hóa trong nước tiểu, < 2% liều được bài tiết ở nước tiểu là 3,4 dehydro-cilostazol và 30% liều được bài tiết trong nước tiểu là 4'-trans-hydroxy-cilostazol.

Phần còn lại được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa khác. Nửa đời thải trừ của cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính là 11-13 giờ. Những bệnh nhân điều trị kéo dài, cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính tích lũy trong máu gấp 2 lần và đạt nồng độ bão hòa trong máu sau vài ngày.

Dược động học của cilostazol ở người tình nguyện khỏe mạnh tương đương như bệnh nhân bị đau cách hồi do bệnh động mạch chi dưới.

Không có bằng chứng về cilostazol gây cảm ứng enzym gan.

Không có dữ liệu ở những bệnh nhân suy gan vừa đến nặng và vì cilostazol được chuyển hóa mạnh bởi các enzym gan, không nên dùng thuốc ở những bệnh nhân này (xem phần **Chống chỉ định**).

Qui cách đóng gói:

Hộp 03 vi, hộp 6 vi, hộp 10 vi x vi 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm

27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang

Sản xuất tại: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm - Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm

Đường Vũ Trọng Phụng, Khóm Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang

Tel: 0296 3857300 Fax: 0296 3857301

An Giang, ngày 15 tháng 10 năm 2018

TL: Tổng giám đốc

PTGD: Quản lý Chất lượng

Trang 7/7



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh



DS. Phạm Thị Bích Thủy