

Zilamac 100	Zilamac 100	Zilamac 100	Zilamac 100	Zilamac 100
Zilamac 100 Cilostazol Tablets 100 mg MACLEODS Manufactured by: MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD. Plot No 25-27, survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman - 396 210 (U.T.), India.	Zilamac 100 Cilostazol Tablets 100 mg MACLEODS Manufactured by: MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD. Plot No 25-27, survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman - 396 210 (U.T.), India.	Zilamac 100 Cilostazol Tablets 100 mg MACLEODS Manufactured by: MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD. Plot No 25-27, survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman - 396 210 (U.T.), India.	Zilamac 100 Cilostazol Tablets 100 mg MACLEODS Manufactured by: MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD. Plot No 25-27, survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman - 396 210 (U.T.), India.	Zilamac 100 Cilostazol Tablets 100 mg MACLEODS Manufactured by: MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD. Plot No 25-27, survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman - 396 210 (U.T.), India.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 19/ 9 / 2017

Visa No.: VN-####-##	Visa No.: VN-####-##	Visa No.: VN-####-##
Batch No.: #####	Batch No.: #####	Batch No.: #####
Mfg.Date : dd/mm/yyyy	Mfg.Date : dd/mm/yyyy	Mfg.Date : dd/mm/yyyy
Exp Date : dd/mm/yyyy	Exp Date : dd/mm/yyyy	Exp Date : dd/mm/yyyy

MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.
Atul's Arcade, 3rd Floor, Marol Church Road,
Near Leela Hotel, Andheri (East), Mumbai - 400 059

Zilamac 100 Cilostazol Tablets 100 mg	R_x Prescription Drug Zilamac 100 Cilostazol Tablets 100 mg MACLEODS Composition: Each uncoated tablet contains: Cilostazol 100 mg Dosage: As directed by the Physician. Indication, Contraindication, Side effect and other information: See the leaflet inside. Storage: Store in a cool dry place, below 30°C. Specification: In-House Keep out of reach of children. Read carefully the leaflet inside before use MACLEODS Manufactured in India by: MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD. Plot No 25-27, survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman-396 210 (U.T.), India.	5 x 10 Tablets
	R_x Thuốc bán theo đơn Zilamac 100 Viên nén Cilostazol 100 mg MACLEODS Thành phần: Mỗi viên nén không bao có chứa: Cilostazol 100 mg Liều lượng: Theo chỉ dẫn của thầy thuốc Chỉ định, Chống chỉ định, Tác dụng ngoại ý và các thông tin khác: Xin xem tờ hướng dẫn bên trong hộp. Bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C. Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng DNNK: Địa chỉ: MACLEODS Sản xuất tại Ấn Độ bởi: MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD. Plot No 25-27, survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman-396 210 (U.T.), India.	Hộp 5 vỉ x 10 viên Mfg. Lic. No.: ##### Visa No. (Số ĐK): VN-####-## Batch No. (Số lô SX): ##### Mfg. Date (Ngày SX): dd/mm/yyyy Exp. Date (Hạn dùng): dd/mm/yyyy

R_X - Thuốc bán theo đơn

ZILAMAC 100

(Viên nén không bao cilostazol 100 mg)

CẢNH BÁO

Thuốc bán theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Xin thông báo với bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình sử dụng.

Đề thuốc xa tầm tay trẻ em.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén không bao có chứa:

Dược chất: Cilostazol 100 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, croscarmellose natri, silic dioxit keo khan, nước tinh khiết[#], magnesi stearat.

[#] Bay hơi trong quá trình sản xuất, không tham gia vào thành phần cuối của thuốc.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý học: Tác nhân chống huyết khối, ức chế kết tập tiểu cầu.

Dữ liệu từ 9 nghiên cứu có kiểm soát giả dược (1634 bệnh nhân dùng cilostazol), đã chứng minh rằng cilostazol tăng cường khả năng vận động đánh giá bởi sự thay đổi trong khoảng cách đau cách hồi tuyệt đối (ACD – Absolute Claudication Distance, hay khoảng cách đi bộ tối đa) và khoảng cách đau cách hồi đầu tiên (ICD – Initial Claudication Distance, hay khoảng cách đi bộ được mà không bị đau) sau khi thử nghiệm trên máy chạy bộ. Sau khi điều trị 24 tuần, cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày làm tăng ACD trung bình từ 6,4 – 129,1 m, và ICD trung bình tăng từ 47,3 – 93,6 m.

Một phân tích dựa trên sự khác nhau có ý nghĩa giữa 9 nghiên cứu cho thấy khoảng cách đi bộ tối đa tăng lên 42 m khi dùng cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày so với giả dược. Cho thấy sự tăng trưởng tương đối so với giả dược là 100%. Ở người tiểu đường có hiệu quả thấp hơn so với người không bị tiểu đường.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cilostazol có tác dụng giãn mạch và đã được chứng minh trong các nghiên cứu nhỏ trên người có lưu lượng máu mắt cá chân đo bằng phương pháp ghi biến đổi thể tích. Cilostazol cũng ức chế sự tăng sinh tế bào cơ trơn ở chuột và tế bào cơ trơn ở người *in vitro*, và ức chế phản ứng giải phóng tiểu cầu của yếu tố tăng trưởng tiểu cầu và PF-4 ở tiểu cầu người.

Các nghiên cứu trên động vật và người (*in vivo* và *ex vivo*) cho thấy cilostazol gây sự ức chế kết tập tiểu cầu có hồi phục. Sự ức chế có hiệu quả trên một loạt các chất gây kết tập (bao gồm cả ứng suất cắt, acid arachidonic, collagen, ADP và adrenalin); ở người sự ức chế kéo dài tới 12 giờ, và khi dùng cilostazol, sự kết tập hồi phục trong vòng 48 – 96 giờ, mà không bị tái kết tập quá mức. Tác dụng trên lipid huyết tương tuần hoàn đã được xem xét ở bệnh nhân dùng cilostazol. Sau 12 tuần, cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày làm giảm triglycerid 0,33 mmol/L (15%) và tăng HDL-cholesterol 0,10 mmol/L (10%) so với dùng giả dược.

Một nghiên cứu phase IV ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát giả dược đã được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả lâu dài của cilostazol, tập trung vào tỉ lệ tử vong và độ an toàn. Tổng cộng,

Handwritten signature

1439 bệnh nhân đau cách hồi ở chân mà không bị suy tim đã được điều trị với cilostazol hoặc giả dược trong vòng 3 năm. Đối với tỉ lệ tử vong, trong 36 tháng quan sát tỉ lệ biến cố Kaplan-Meier về tử vong đối với thuốc nghiên cứu với trung vị thời gian của thuốc nghiên cứu 18 tháng là 5,6% (khoảng tin cậy 95%, 2,8 - 8,4%) đối với cilostazol và 6,8% (khoảng tin cậy 95%, 1,9 - 11,5%) đối với giả dược. Điều trị dài hạn với cilostazol không làm ảnh hưởng đến độ an toàn.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

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

C_{max} của cilostazol và chất chuyển hóa bước đầu tăng tỉ lệ thuận và ít hơn so với tăng liều. Tuy nhiên, AUC của cilostazol và chất chuyển hóa tăng xấp xỉ tỉ lệ thuận với liều dùng.

Thời gian bán thải biểu kiến của cilostazol là 10,5 giờ. Có 2 chất chuyển hóa chính, dehydro-cilostazol và 4'-trans-hydroxy cilostazol, của 2 đều có thời gian bán thải biểu kiến tương đương nhau. Chất chuyển hóa dehydro hóa có đặc tính chống kết tập tiểu cầu gấp 4 – 7 lần thuốc gốc và chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy chỉ bằng 1/5 thuốc gốc. Nồng độ thuốc trong huyết tương (tính theo AUC) của chất chuyển hóa dehydro và 4'-trans-hydroxy bằng khoảng 41% và 12% nồng độ cilostazol.

Cilostazol bị thải trừ chính bởi sự chuyển hóa sau đó bài tiết chất chuyển hóa qua nước tiểu. Isoenzyme chính tham gia vào sự chuyển hóa là cytochrome P-450 CYP3A4, và ít hơn là CYP2C19, và ít hơn nữa là CYP1A2.

Đường thải trừ chính là qua nước tiểu (74%) và phần còn lại thải trừ qua phân. Không thấy cilostazol dạng không đổi được đào thải qua nước tiểu, và dưới 2% thuốc đào thải dưới dạng chất chuyển hóa dehydro-cilostazol. Khoảng 30% liều được đào thải qua nước tiểu dưới dạng 4'-trans-hydroxy. Phần còn lại là các chất chuyển hóa mà chiếm dưới 5%.

Cilostazol liên kết với protein 95 – 98%, chủ yếu là albumin. Chất chuyển hóa dehydro hóa và 4'-trans-hydroxy liên kết với protein tương ứng là 97,4% và 66%.

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

Dược động học của cilostazol và chất chuyển hóa không bị ảnh hưởng rõ rệt bởi tuổi tác và giới tính ở những người khỏe mạnh từ 50 – 80 tuổi.

Ở người suy thận nặng, phần cilostazol tự do cao hơn 27% và cả C_{max} và AUC đều thấp hơn tương ứng 29% và 39% so với người có chức năng thận bình thường. C_{max} và AUC của chất chuyển hóa dehydro thấp hơn tương ứng 41% và 47% ở người suy thận nặng so với người có chức năng thận bình thường. C_{max} và AUC của 4'-trans-hydroxy cilostazol cao hơn 173% và 209% so với người suy thận nặng. Không nên dùng thuốc ở người có độ thanh thải creatinin < 25 ml/phút.

Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng và do cilostazol bị chuyển hóa mạnh bởi enzyme gan, không nên dùng thuốc ở những bệnh nhân này.

CHỈ ĐỊNH

Cilostazol được chỉ định cải thiện khoảng cách đi lại tối đa và đi lại không đau ở bệnh nhân bị đau cách hồi ở chân, không bị đau khi không vận động và người không có triệu chứng về hoại tử mô ngoại vi (bệnh động mạch ngoại vi giai đoạn II theo Fontaine).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Handwritten signature

Liều khuyến cáo của cilostazol là 100 mg x 2 lần/ngày. Nên uống thuốc trước khi ăn sáng hoặc tối 30 phút hoặc sau ăn 2 giờ. Uống thuốc cùng với thức ăn đã cho thấy làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}), có thể dẫn tới tăng tỉ lệ các biến cố ngoại ý.

Xem xét dùng liều 50 mg x 2 lần/ngày khi dùng đồng thời với các chất gây ức chế CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, erythromycin và diltiazem, và khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP2C19 như omeprazol.

Điều trị trong vòng 16 – 24 tuần có thể dẫn tới cải thiện đáng kể về khoảng đi bộ. Có thể quan sát thấy một số hiệu quả sau khi điều trị trong 4 – 12 tuần.

Bác sĩ cần cân nhắc phương pháp điều trị khác nếu cilostazol không có hiệu quả sau 6 tháng điều trị.

Người cao tuổi: Không có yêu cầu đặc biệt về liều lượng ở người cao tuổi.

Trẻ em: An toàn và hiệu quả ở trẻ chưa được công bố.

Suy thận: Không cần chỉnh liều ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 25 ml/phút. Cilostazol chống chỉ định ở bệnh nhân có độ thanh thải ≤ 25 ml/phút.

Suy gan: Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân có bệnh gan nhẹ. Không có dữ liệu về bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng. Do cilostazol chuyển hóa mạnh bởi enzyme gan, chống chỉ định dùng ở bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm đã biết với cilostazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy thận nặng: độ thanh thải creatinin ≤ 25 ml/phút.

Suy gan trung bình đến nặng.

Suy tim sung huyết.

Có thai

Bệnh nhân có khuynh hướng chảy máu (ví dụ loét dạ dày tá tràng hoạt động, đột quỵ xuất huyết gần đây (trong vòng 6 tháng), bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh, cao huyết áp kiểm soát kém).

Bệnh nhân có tiền sử bị nhịp nhanh thất, rung thất hoặc nhịp phát ngoại vị đa ổ ở tâm thất, có hoặc không được điều trị triệt để, và những bệnh nhân có khoảng QTc kéo dài.

Không sử dụng cho những bệnh nhân rối loạn nhịp 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.

KHUYẾN CÁO VÀ THẬN TRỌNG

Cần khuyến cáo bệnh nhân thông báo nếu có chảy máu hoặc dễ bị bầm tím trong khi điều trị. Trong trường hợp chảy máu võng mạc, cần ngưng điều trị với cilostazol. Tham khảo phần *Chống chỉ định* và *Tương tác thuốc*.

Do đặc tính ức chế kết tập tiểu cầu, nên dễ tăng nguy cơ chảy máu khi phẫu thuật (bao gồm cả các can thiệp nhỏ như nhổ răng). Nếu bệnh nhân tiến hành một phẫu thuật không bắt buộc và tác dụng chống kết tập tiểu cầu là không cần thiết, nên ngừng thuốc 5 ngày trước phẫu thuật.

Hiếm hoặc rất hiếm có các báo cáo về 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 thuốc. 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 khuyến cáo báo cáo ngay bất kỳ triệu chứng có thể dẫn tới phát hện 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 về bất thường về huyết học.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời cilostazol với một thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 và CYP2C19 hoặc cơ chất CYP3A4.

Cần thận trọng khi kê cilostazol ở bệnh nhân lạc vị thất hoặc nhĩ và bệnh nhân rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ.

Cần thận trọng khi dùng cilostazol đồng thời ới bất kỳ tác nhân nào gây giảm huyết áp do khả năng gây hạ huyết áp kèm nhịp nhanh phản xạ.

Cần thận trọng khi dùng cilostazol với các tác nhân ức chế kết tập tiểu cầu khác. Tham khảo phần *Tương tác thuốc*.

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 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.

TƯƠNG TÁC THUỐC

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 có kéo dài thời gian chảy máu.

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

Không có xu hướng rõ ràng đối với tỉ lệ chảy máu cao hơn 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 (PTT) 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 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 với các thuốc gây ức chế kết tập tiểu cầu. Cần cân nhắc theo dõi định kỳ thời gian chảy máu. Đặc biệt chú ý đối với bệnh nhân đang dùng nhiều biện pháp chống kết tập tiểu cầu.

Các thuốc chống đông đường uống giống wafarin: Trong một nghiên cứu lâm sàng dùng liều đơn, không thấy ức chế sự chuyển hóa wafarin 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 các tác nhân chống đông khác, và yêu cầu theo dõi thường xuyên nguy cơ chảy máu.

Các chất ức chế Cytochrome P-450 (CYP): Cilostazol bị chuyển hóa mạnh bởi các enzyme 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, có vẻ được hình thành chủ yếu là nhờ CYP3A4. Chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy có hoạt lực bằng 1/5 cilostazol hình chủ yếu nhờ CYP2C19. Do đó, các thuốc gây ức chế CYP3A4 (ví dụ, các macrolid, azol, kháng nấm,

MAE

ức chế protease) hay CYP2C19 (như các thuốc ức chế bơm proton - PPIs) làm tăng dược lực học tương ứng 32 và 42% 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 dựa trên lâm sàng từng cá thể và đáp ứng dung nạp.

Dùng cilostazol 100 mg vào ngày thứ 7 dùng erythromycin 500 mg (chất ức chế trung bình CYP3A4) x 3 lần/ngày dẫn tới tăng AUC của cilostazol 74%, cùng với giảm 24% AUC của chất chuyển hóa dehydro nhưng AUC của của 4'-trans-hydroxy cũng tăng đáng kể.

Dùng đồng thời 1 liều ketoconazol (chất ức chế mạnh CYP3A4) và cilostazol 100 mg dẫn tới tăng AUC của cilostazol 117%, cùng với giảm AUC của chất chuyển hóa dehydro 15% và tăng AUC của chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy 87%, dẫn tới tổng hoạt lực tăng 32% so với dùng cilostazol đơn độc.

Dùng cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày cùng với diltiazem 180 mg x 1 lần/ngày (chất ức chế CYP3A4) dẫn tới AUC của cilostazol 44%. Dùng đồng thời không ảnh hưởng sinh khả dụng của chất chuyển hóa dehydro nhưng AUC của chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy tăng 40%. Ở các bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng, dùng đồng thời với diltiazem cho thấy làm tăng AUC của cilostazol 53%.

Dùng liều đơn cilostazol 100 mg với 240 nước ép quả bưởi chùm (ức chế CYP3A4 trong ruột) không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của cilostazol.

Dùng liều đơn cilostazol 100 mg vào ngày thứ 7 dùng omeprazol (chất ức chế CYP2C19) 1 lần/ngày làm tăng AUC của cilostazol 26%, đồng thời AUC của chất chuyển hóa dehydro tăng 69% và AUC của chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy giảm 31%, dẫn tới tổng hoạt lực tăng 42% so với dùng cilostazol đơn độc.

Cơ chất Cytochrome P-450: Cilostazol cho thấy làm AUC của lovastatin (cơ chất nhạy cảm đối với CYP3A4) và acid β -hydroxy của thuốc tăng 70%. Cần thận trọng khi dùng cilostazol đồng thời với cơ chất CYP3A4 có khoảng điều trị hẹp (ví dụ cisaprid, halofantrin, pimoizid, dẫn xuất nầm cựa gà). Cần thận trọng trong trường hợp dùng đồng thời với simvastatin.

Chất cảm ứng enzyme Cytochrome P-450: Tác động của 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 (gây cảm ứng CYP1A2) làm tăng nồng độ cilostazol trong huyết tương 18%.

SỬ DỤNG TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai: Không có đủ dữ liệu về sử dụng cilostazol trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên sinh sản. Chưa rõ nguy cơ trên người. Không nên dùng thuốc khi đang mang thai.

Đang nuôi con bú: Đã có báo cáo về cilostazol tiết vào sữa trong các nghiên cứu trên động vật. Sự bài tiết cilostazol ở người chưa rõ. Do tác động nguy hiểm trên trẻ sơ sinh bú mẹ, không khuyến cáo sử dụng thuốc khi đang nuôi con bú.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN



Phản ứng ngoại ý hay gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng là đau đầu (> 30%), tiêu chảy và bất thường phân (> 15%). Những phản ứng này thường nhẹ đến trung bình và đôi khi giảm bớt khi giảm liều.

Các phản ứng ngoại ý đã báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và trong khi lưu hành trên thị trường bao gồm trong bảng bên dưới.

Tần số gặp được định nghĩa: rất hay gặp ($\geq 1/10$), hay gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000 - < 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), không rõ (không ước tính được từ các dữ liệu có sẵn).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hay gặp	Bầm tím
	Ít gặp	Thiếu máu
	Hiếm gặp	Kéo dài thời gian chảy máu, tăng tạo tiểu cầu
	Không rõ	Có xu hướng 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	Phản ứng dị ứng
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Hay gặp	Phù (ngoại biên, mắt)
	Ít gặp	Tăng glucose máu, đái tháo đường type II
	Không rõ	Chán ăn
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Lo âu
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hay gặp	Đau đầu
	Hay gặp	Chóng mặt
	Ít gặp	Mất ngủ, dị mộng
	Không rõ	Liệt, giảm xúc giác
Rối loạn mắt	Không rõ	Viêm kết mạc
Rối loạn tai và tai trong	Không rõ	Ù tai
Rối loạn tim	Hay gặp	Trống ngực, tim nhanh, loạn nhịp, ngoại thất
	Ít gặp	Nhồi máu cơ tim, rung nhĩ, suy tim sung huyết, tim nhanh trên thất, nhịp nhanh thất, ngất
Rối loạn mạch	Ít gặp	Xuất huyết ở mắt, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết không xác định, hạ huyết áp tư thế
	Không rõ	Nóng bừng mặt, 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	Hay gặp	Viêm mũi, viêm họng
	Ít gặp	Khó thở, viêm phổi, ho
	Chưa biết	Viêm phổi kẽ
Rối loạn tiêu hóa	Rất hay gặp	Tiêu chảy, bất thường phân
	Hay gặp	Buồn nôn và nôn, khó tiêu, đầy hơi, đau bụng
	Không rõ	Viêm dạ dày
Rối loạn gan mật	Không rõ	Viêm gan, bất thường chức năng gan, vàng da
Rối loạn da và cấu trúc dưới da	Hay gặp	Phát ban, ngứa
	Không rõ	Chàm, phát ban da, hội chứng Steven-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, nổi mề đay
Rối loạn cơ xương, mô	Ít gặp	Đau nhức cơ

ƯA

liên kết và xương		
Rối loạn thận và tiết niệu	Hiếm gặp	Suy thận
	Không rõ	Đái ra máu, đái rắt
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Hay gặp	Đau ngực, suy nhược
	Ít gặp	Ốn lạnh
	Không rõ	Sốt, khó ở, đau
Xét nghiệm	Không rõ	Tăng acid uric, tăng ure máu, tăng creatinin máu

Sự gia tăng về tỉ lệ gặp tim đập nhanh và phù ngoại biên quan sát thấy khi dùng cilostazol phối hợp với các thuốc tim mạch khác gây phản xạ nhịp tim nhanh như các dihydropyridin chặn kênh calci.

Biến cố ngoại ý duy nhất cần phải ngưng thuốc ở $\geq 3\%$ bệnh nhân dùng cilostazol là đau đầu. Các biến cố khác bao gồm nhịp tim nhanh và tiêu chảy (đều là 1,1 %).

Cilostazol thực chất gây tăng nguy cơ chảy máu và nguy cơ này tăng lên khi dùng cùng các yếu tố nguy cơ khác.

Nguy cơ chảy máu nội nhãn cao hơn ở những bệnh nhân đái tháo đường.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ KHI QUÁ LIỀU

Hạn chế thông tin về quá liều cấp tính trên người. Dấu hiệu và triệu chứng có thể dự đoán là đau đầu, tiêu chảy, nhịp tim nhanh và có thể là loạn nhịp tim.

Cần theo dõi bệnh nhân và điều trị hỗ trợ. Làm rỗng dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày nếu thích hợp.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nơi khô mát, dưới 30°C.

DẠNG BÀO CHẾ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 vỉ $\times$ 10 viên nén không bao.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

HẠN DÙNG

24 tháng.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mgf. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì. Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng ghi trên bao bì.

Sản xuất bởi:

MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.

Plot No. 25 – 27, Survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman – 396210 (U.T).

Ngày xem xét lại hướng dẫn sử dụng: **14/12/2013**



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh

S LTD.
Road,
400 059