

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén **PASQUALE**

Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nén **PASQUALE-50** chứa:

Cilostazol 50 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, povidon, natri lauryl sulfat, silicon dioxyd, magnesi stearat.*

Mỗi viên nén **PASQUALE** chứa:

Cilostazol 100 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, povidon, natri lauryl sulfat, silicon dioxyd, magnesi stearat.*

2. Mô tả sản phẩm:

PASQUALE-50: Viên nén dài màu trắng, một mặt dập logo , mặt kia dập gạch ngang.

PASQUALE: Viên nén tròn màu trắng, một mặt dập logo , mặt kia dập gạch ngang.

3. Quy cách đóng gói:

PASQUALE-50 : Hộp 10 vỉ (Nhôm - Nhôm) x 10 viên.

PASQUALE : Hộp 10 vỉ (Nhôm - Nhôm) x 10 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Sản phẩm **PASQUALE** chứa thành phần chính có tác dụng dược lý là cilostazol, thuộc nhóm thuốc gọi là “Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu và giãn mạch, thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase tế bào”.

Cilostazol tác dụng bằng cách làm giãn một số mạch máu và làm giảm hoạt tính gây đông máu của tiểu cầu, một loại tế bào máu, trong mạch máu của bạn.

PASQUALE được chỉ định trong bệnh đau cách hồi. Đau cách hồi là một cơn đau giống chuột rút ở chân của bạn do không cung cấp đủ máu đến chân. **PASQUALE** có thể làm tăng khoảng cách đi bộ tối đa và không đau đớn vì nó cải thiện tuần hoàn máu đến chân của bạn.

PASQUALE chỉ được khuyến cáo sử dụng khi thay đổi lối sống (bao gồm ngưng hút thuốc lá và tăng tập luyện) và các biện pháp can thiệp thích hợp khác không đủ để cải thiện triệu chứng của cơn đau cách hồi. Bạn cần tiếp tục thực hiện thay đổi lối sống trong khi uống **PASQUALE**.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

Liều dùng:

Liều khuyến cáo là 100 mg x 2 lần/ ngày (sáng và tối). Không cần thay đổi liều ở người cao tuổi. Tuy nhiên, bác sỹ có thể cho bạn dùng liều thấp hơn nếu bạn đang dùng các thuốc khác ảnh hưởng đến hiệu quả của **PASQUALE**.

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống, uống thuốc xa bữa ăn, trước bữa ăn chính ít nhất 30 phút hoặc sau bữa ăn chính 2 giờ.

Một số hiệu quả của PASQUALE có thể thấy được trong vòng 4 - 12 tuần điều trị. Bác sỹ của bạn sẽ tiến hành đánh giá hiệu quả điều trị của bạn sau 3 tháng và có thể cho bạn ngừng PASQUALE nếu hiệu quả điều trị không đủ.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn:

- Mẫn cảm với cilostazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bị suy tim sung huyết.
- Bệnh nhân đau ngực kéo dài lúc nghỉ ngơi hoặc bị nhồi máu cơ tim hoặc bất kỳ phẫu thuật ở tim nào trong vòng 6 tháng gần đây.
- Bạn đang bị hoặc từng bị ngất do bệnh tim, hoặc bất kỳ rối loạn nghiêm trọng nào về nhịp tim.
- Bạn đang trong tình trạng dễ bị chảy máu hoặc bầm tím, như:
 - Viêm loét dạ dày tá tràng đang hoạt động.
 - Bị đột quỵ do xuất huyết não trong vòng sáu tháng gần đây.
 - Có vấn đề về mắt do đái tháo đường.
 - Huyết áp của bạn không được kiểm soát tốt.
- Bạn đang uống cả acetylsalicylic và clopidogrel, hoặc bất kỳ phối hợp của hai hoặc nhiều thuốc nào có thể làm tăng nguy cơ chảy máu của bạn (tham khảo ý kiến bác sỹ nếu bạn chưa chắc chắn).
- Bạn bị bệnh thận hoặc gan vừa hoặc nặng.
- Bạn đang mang thai.

Không dùng thuốc nếu bạn gặp phải bất kỳ trường hợp nào ở trên. Tham khảo ý kiến của bác sỹ nếu bạn chưa chắc chắn.

7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, PASQUALE có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Ngưng dùng thuốc và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nếu bạn gặp các tác dụng không mong muốn sau:

- Đột quỵ.
- Con đau tim.
- Các vấn đề về tim gây khó thở hoặc sưng mắt cá chân.
- Nhịp tim bất thường (mới bị hoặc bị nặng lên).
- Chảy máu dễ nhận thấy.
- Dễ bị bầm tím.
- Có phản ứng nghiêm trọng bao gồm phỏng rộp da, miệng, mắt và bộ phận sinh dục.
- Vàng da hoặc phần trắng của mắt do các vấn đề về gan hoặc máu (bệnh vàng da).

Thông báo ngay cho bác sỹ nếu bạn bị sốt hoặc đau họng. Bạn có thể cần tiến hành một số xét nghiệm máu và bác sỹ sẽ quyết định việc tiếp tục điều trị của bạn.

Thông báo ngay cho bác sỹ nếu gặp phải các tác dụng không mong muốn sau:

Rất thường gặp, có thể gặp phải ≥ 1 trong 10 người dùng thuốc:

Nhức đầu.

Tiêu chảy.

Phân bất thường.

Thường gặp, có thể gặp phải đến 1 trong 10 người dùng thuốc:

Đánh trống ngực.

Nhịp tim nhanh.

Đau ngực.

Chóng mặt.

Viêm mũi.

Viêm họng.

Buồn nôn và nôn, khó tiêu, đầy hơi, đau bụng.

Chán ăn.

Phù mắt cá chân, phù chân, mặt.
 Phát ban, ngứa da.
 Bầm máu.
 Suy nhược.
Ít gặp, có thể gặp phải đến 1 trong 100 người dùng thuốc:
 Cơn đau tim.
 Nhịp tim bất thường (mới bị hoặc nặng lên).
 Các vấn đề về tim gây khó thở hoặc sưng mắt cá chân.
 Thiếu máu.
 Ho.
 Ốn lạnh.
 Chảy máu bất thường.
 Dễ chảy máu (ví dụ: Chảy máu dạ dày, mắt hoặc cơ, chảy máu cam, có máu trong nước bọt hoặc nước tiểu).
 Giảm số lượng hồng cầu trong máu.
 Chóng mặt khi đứng lên.
 Ngất xỉu.
 Lo lắng.
 Khó ngủ.
 Mơ bất thường.
 Dị ứng.
 Nhức mỏi và đau.
 Tăng đường máu, đái tháo đường.
 Đau dạ dày (viêm dạ dày).
 Ốn lạnh.
 Khó chịu.
 Có thể có nguy cơ chảy máu cao hơn ở người bị đái tháo đường.
Hiếm gặp, có thể gặp phải đến 1 trong 1000 người dùng thuốc:
 Thời gian chảy máu kéo dài hơn bình thường.
 Tăng tiểu cầu trong máu.
 Các vấn đề về thận.
Chưa rõ tần suất:
 Thay đổi huyết áp.
 Giảm hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu trong máu.
 Khó thở.
 Di chuyển khó khăn.
 Sốt.
 Đỏ bừng.
 Eczema hoặc các loại ban da khác.
 Giảm cảm giác ở da.
 Viêm kết mạc.
 Û tai.
 Các vấn đề về gan bao gồm viêm gan.
 Thay đổi trong nước tiểu.
Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, thông báo ngay cho bác sỹ nếu gặp phải những tác dụng không mong muốn sau khi sử dụng thuốc.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng hoặc sử dụng gần đây, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

Phải thông báo cho bác sỹ nếu bạn đang uống các thuốc được dùng để giảm tình trạng đau hoặc viêm ở cơ hoặc khớp, hoặc nếu bạn uống các thuốc làm giảm đông máu, bao gồm:

- Acid acetylsalicylic.

- Clopidogrel.
- Thuốc kháng đông (như warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban hoặc heparin tỷ trọng thấp).

Nếu bạn đang uống các thuốc trên cùng cilostazol, bác sĩ có thể cần tiến hành một số xét nghiệm máu thường xuyên hơn.

Một số thuốc có thể ảnh hưởng đến tác dụng của cilostazol khi uống cùng nhau. Chúng có thể làm tăng tác dụng không mong muốn của cilostazol hoặc làm cilostazol giảm tác dụng. Cilostazol cũng có thể tác động tương tự với các thuốc khác. Trước khi bắt đầu sử dụng cilostazol, hãy thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang uống:

- Erythromycin, clarithromycin hoặc rifampicin (kháng sinh).
- Ketoconazol (điều trị nhiễm nấm).
- Omeprazol (điều trị tiết acid quá mức trong dạ dày).
- Diltiazem (điều trị tăng huyết áp hoặc đau ngực).
- Cisaprid (điều trị các rối loạn dạ dày).
- Lovastatin hoặc simvastatin hoặc atorvastatin (điều trị tăng cholesterol trong máu).
- Halofantrin (điều trị sốt rét).
- Pimozid (điều trị các vấn đề về tâm thần).
- Dẫn xuất ergot (điều trị đau nửa đầu, ví dụ: Ergotamin, dihydroergotamin).
- Carbamazepin hoặc phenytoin (chống co giật).
- Cỏ St. John (một thuốc thảo dược).

Trước khi bắt đầu uống cilostazol, hãy thông báo cho bác sĩ của bạn nếu bạn đang uống các thuốc điều trị tăng huyết áp vì cilostazol có thể làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp. Khi huyết áp của bạn giảm quá thấp có thể làm cho tim đập nhanh. Các thuốc này bao gồm:

- Lợi tiểu (như hydrochlorothiazid, furosemid).
- Thuốc chẹn kênh calci (như verapamil, amlodipin).
- Thuốc ức chế ACE (như captopril, lisinopril).
- Thuốc phong bế thụ thể angiotensin II (như valsartan, candesartan).
- Thuốc chẹn beta (như labetalol, carvedilol).

Nếu bạn gặp bất kỳ trường hợp nào ở trên (hoặc bạn không chắc chắn), hãy thảo luận với bác sĩ.

Sử dụng PASQUALE với thức ăn

Uống thuốc xa bữa ăn, trước bữa ăn chính ít nhất 30 phút hoặc sau bữa ăn chính 2 giờ.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Nếu bạn quên không dùng 1 liều, uống liều tiếp theo như lịch trình cũ. Không uống gấp đôi liều để bù vào liều đã quên.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Khi bạn ngừng uống cilostazol, cơn đau ở chân bạn có thể trở lại và nặng lên. Tiếp tục sử dụng thuốc cho đến khi bác sĩ bảo bạn ngừng hoặc bạn gặp phải các tình trạng cần chăm sóc y tế khẩn cấp. Không được tự ý ngừng thuốc.

Luôn làm theo chỉ dẫn của bác sĩ.

Nếu bạn có thắc mắc gì khi sử dụng thuốc này, hãy liên hệ với bác sĩ hoặc dược sĩ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn in trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sĩ và trung tâm y tế gần nhất.

Khi dùng thuốc quá liều, bạn có thể bị đau đầu nặng, tiêu chảy, hạ huyết áp và nhịp tim bất thường.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất. Không tự lái xe đến bệnh viện, hãy nhờ ai đó đưa bạn đi hoặc gọi ngay cho xe cấp cứu. Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sỹ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sỹ nếu bạn đang có các vấn đề về sức khỏe sau đây:

- Bạn đang có các vấn đề nghiêm trọng về tim hoặc có bất kỳ vấn đề gì về nhịp tim.
- Bạn có vấn đề về huyết áp.

Trong khi dùng cilostazol, hãy chắc chắn rằng:

- Nếu bạn đang cần phẫu thuật, bao gồm nhổ răng, hãy thông báo cho bác sỹ hoặc nha sỹ của bạn rằng bạn đang uống cilostazol.
- Nếu bạn dễ bị bầm tím hoặc chảy máu, ngưng uống cilostazol và thông báo ngay cho bác sỹ.

Viên nén **PASQUALE** có chứa lactose. Thông báo cho bác sỹ điều trị nếu bạn đã từng được bác sỹ bảo rằng bạn không có khả năng dung nạp một loại đường nào.

Nếu bạn gặp phải các trường hợp trên (hoặc nếu bạn không chắc chắn), hãy thảo luận với bác sỹ của bạn trước khi dùng thuốc.

Dùng thuốc cho trẻ em và trẻ vị thành niên

Cilostazol không thích hợp dùng cho trẻ em.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú

Phụ nữ mang thai:

Cilostazol không được sử dụng trong thời kỳ mang thai.

Thông báo cho bác sỹ nếu bạn nghĩ rằng mình đang mang thai, có thể đang mang thai hoặc có ý định mang thai, tham khảo ý kiến bác sỹ trước khi dùng thuốc.

Phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú:

Không khuyến cáo sử dụng cilostazol khi đang trong thời kỳ cho con bú. Tham khảo lời khuyên của bác sỹ trước khi dùng thuốc.

Lái xe và vận hành máy móc

Cilostazol có thể gây chóng mặt. Nếu bạn cảm thấy chóng mặt sau khi uống cilostazol, không lái xe và không sử dụng các thiết bị hoặc máy móc hay các công việc đòi hỏi sự tỉnh táo và thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ.

Cần liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất khi dùng thuốc quá liều chỉ định.

Thông thường, bao giờ cũng phải hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ trước lúc dùng bất kỳ thuốc nào khi mang thai hoặc cho con bú.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

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

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu và giãn mạch, thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase tế bào.

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).

2. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Cilostazol được hấp thu tốt sau khi uống. Bữa ăn nhiều chất béo làm tăng sự hấp thu, khoảng 90% C_{max} và 25% AUC. Sinh khả dụng tuyệt đối chưa biết rõ.

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

Phân bố:

Cilostazol gắn với protein huyết tương khoảng 95 - 98%, chủ yếu gắn với albumin. Chất chuyển hóa dehydro hóa và 4'-trans-hydroxy-cilostazol gắn kết huyết tương lần lượt là 97,4% và 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 P450, chủ yếu là CYP3A4, phần nhỏ do CYP2C19 thành chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Có hai chất chuyển hóa chính còn hoạt tính: 3,4-dehydro-cilostazol và 4'-trans-hydroxy-cilostazol là những chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh nhất, chiếm ít nhất 50% hoạt tính dược học. Dược động học tỷ lệ thuận với liều.

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. Thời gian bán thải 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.

Được 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.

3. CHỈ ĐỊNH:

Cilostazol được chỉ định để cải thiện khoảng cách đi bộ tối đa và không đau đớn ở bệnh nhân đau cách hồi, không bị đau khi nghỉ ngơi và không có bằng chứng hoại tử mô ngoại vi (bệnh động mạch ngoại biên Fontaine giai đoạn II).

Cilostazol là thuốc lựa chọn hàng hai để cải thiện triệu chứng đau cách hồi khi thay đổi lối sống (bao gồm ngưng hút thuốc lá và các chương trình luyện tập (có theo dõi)) và các biện pháp can thiệp thích hợp khác không có hiệu quả.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống, uống thuốc xa bữa ăn, trước bữa ăn chính ít nhất 30 phút hoặc sau bữa ăn chính 2 giờ. Uống cilostazol chung với thức ăn sẽ làm tăng C_{max} của cilostazol, do đó có thể gây tác dụng không mong muốn.

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

Liều dùng:

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

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

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

Bệnh nhân được điều trị với cilostazol nên tiếp tục thực hiện thay đổi lối sống (ngưng hút thuốc và tập thể dục) và các can thiệp bằng thuốc (như điều trị hạ lipid máu và kháng tiểu cầu) để giảm các nguy cơ tai biến tim mạch. Cilostazol không phải là một thay thế cho những liệu pháp này. Giảm liều xuống 50 mg x 2 lần/ ngày ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 như một số macrolid, thuốc kháng nấm nhóm azol, thuốc ức chế protease, hoặc các thuốc ức chế mạnh CYP2C19 như omeprazol.

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.

Người cao tuổi:

Không cần chỉnh liều cho người cao tuổi.

Trẻ em:

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

Suy thận:

Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân có $Cl_{cr} > 25$ mL/ phút. Chống chỉ định dùng cilostazol ở bệnh nhân có $Cl_{cr} \leq 25$ mL/ phút.

Suy gan

Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân có bệnh gan nhẹ. Chưa có thông tin về việc dùng thuốc trên bệnh nhân suy gan trung bình và nặng. Do cilostazol chuyển hóa chủ yếu bởi các enzym gan, chống chỉ định dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan trung bình và nặng.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

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

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

Suy gan trung bình hoặc nặng.

Suy tim sung huyết.

Phụ nữ có thai.

Bệnh nhân dễ xuất huyết (ví dụ: Viêm loét dạ dày tá tràng đang hoạt động, bị đột quỵ do xuất huyết não trong vòng sáu tháng gần đây, bệnh vông mạc tăng sinh do đái tháo đường, tăng huyết áp kiểm soát kém).

Bệnh nhân có tiền sử nhịp nhanh thất, rung thất hoặc đa ổ phát nhịp ngoại vi tâm thất, dù được điều trị đầy đủ hay chưa, bệnh nhân kéo dài khoảng QTc.

Bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp nhanh nặng.

Bệnh nhân được điều trị đồng thời với 2 hoặc nhiều thuốc kháng tiểu cầu hoặc kháng 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 gần đây hoặc can thiệp động mạch vành trong 6 tháng gần đây.

6. CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DỪNG 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.

Cần nhắc nhở sự phù hợp của điều trị bằng cilostazol bên cạnh các lựa chọn điều trị khác như tái lập mạch máu.

Cần thận trọng khi dùng cilostazol ở người bị ngoại tâm thu nhĩ hoặc thất, rung nhĩ, flutter nhĩ (chống chỉ định nếu nặng); bệnh động mạch vành ổn định; đái tháo đường (nguy cơ cao chảy máu nội nhãn); phẫu thuật; phối hợp các thuốc làm tăng nguy cơ chảy máu (chống chỉ định dùng phối hợp 2 hoặc nhiều hơn thuốc kháng tiểu cầu hoặc thuốc chống đông máu).

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

Chống chỉ định dùng cilostazol ở những bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim/ can thiệp mạch vành trong 6 tháng gần đây hoặc có tiền sử loạn nhịp nhanh nghiêm trọng.

Khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sỹ nếu có bất kỳ dấu hiệu chảy máu hoặc dễ bầm tím trong khi điều trị. Trong trường hợp chảy máu vớng mạc nên ngừng sử dụng cilostazol.

Thận trọng ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông, thuốc gây hủy tiểu cầu, thuốc làm tan huyết khối, prostaglandin E1 hoặc dẫn xuất; bệnh nhân đang có kinh nguyệt; bị giảm tiểu cầu, có xu hướng chảy máu; hẹp động mạch vành, đái tháo đường hoặc có bất thường về dung nạp glucose.

Do tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu, cilostazol có thể gia tăng nguy cơ chảy máu khi phẫu thuật (bao gồm cả các tiểu phẫu như nhổ răng). Nên ngưng cilostazol 5 ngày trước khi phẫu thuật.

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

Bệnh nhân nên được cảnh báo kịp thời báo cáo bất kỳ dấu hiệu sớm của rối loạn tạo máu như sốt và đau họng. Công thức máu toàn phần nên được kiểm tra nếu nghi ngờ bị nhiễm trùng hoặc có bất kỳ bằng chứng lâm sàng khác của rối loạn tạo máu. Cilostazol nên ngưng kịp thời nếu có bằng chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của các bất thường huyết học.

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

Thận trọng khi dùng chung với các thuốc khác có khả năng gây hạ huyết áp do có thể gây hiệp đồng tác dụng hạ huyết áp kèm tăng nhịp tim phản xạ.

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.

Cảnh báo tá dược

PASQUALE có chứa lactose. Bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp kém dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ mang 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 tỉ 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, chống chỉ định dùng cilostazol ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Cilostazol gây suy giảm có hồi phục khả năng sinh sản ở chuột cái nhưng không thấy ảnh hưởng trên các loài động vật khác.

Ý nghĩa lâm sàng chưa rõ.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác)

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

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

Chất ức chế kết tập tiểu cầu

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

Acetylsalicylic (ASA)

Dùng đồng thời (≤ 4 ngày) ASA với cilostazol làm tăng tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu do ADP ngoài cơ thể so với khi chỉ dùng ASA.

Không có khuyến nghị rõ ràng về việc tăng tần suất gặp phải các tác dụng không mong muốn liên quan xuất huyết ở bệnh nhân dùng cilostazol và ASA so với bệnh nhân dùng giả dược và liều ASA tương đương.

Clopidogrel và các thuốc kháng tiểu cầu khác

Dùng đồng thời clopidogrel và cilostazol không ảnh hưởng số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin (PT) hoặc thời gian thromboplastin từng phần được hoạt hóa. Nghiên cứu trên người khỏe mạnh khi dùng clopidogrel đơn độc hoặc phối hợp cilostazol cho thấy sự kéo dài thời gian chảy máu khác nhau không đáng kể. Thận trọng khi dùng cilostazol đồng thời với bất kỳ thuốc ức chế kết tập tiểu cầu nào khác. Cần nhắc định kỳ theo dõi thời gian chảy máu. Chống chỉ định dùng cilostazol cho những bệnh nhân đang dùng 2 hoặc nhiều thuốc kháng tiểu cầu/ kháng đông tác dụng hiệp đồng.

Phối hợp clopidogrel, ASA và cilostazol có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Thuốc chống đông đường uống như warfarin

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

Chống chỉ định dùng cilostazol cho những bệnh nhân đang dùng 2 hoặc nhiều thuốc kháng tiểu cầu/ kháng đông tác dụng hiệp đồng.

Chất ức chế enzym cytochrom P450 (CYP)

Cilostazol được chuyển hóa mạnh bởi các enzym CYP, đặc biệt là CYP3A4 và CYP2C19 và ít hơn bởi CYP1A2. Chất chuyển hóa dehydro hóa, có hiệu lực ức chế kết tập tiểu cầu gấp 4 - 7 lần cilostazol, được tạo thành chủ yếu qua CYP3A4. Chất chuyển hóa 4'-trans-hydroxy, có hiệu lực tương đương 1/5 cilostazol, được hình thành chủ yếu qua CYP2C19. Vì vậy, các thuốc ức chế CYP3A4 (một số macrolid, kháng nấm nhóm azol, các chất ức chế protease...) hoặc CYP2C19 (như thuốc ức chế bơm proton, PPIs) làm tăng tổng hoạt tính dược lý khoảng 32% và 42%, tương ứng, và có thể làm tăng tác dụng không mong muốn của cilostazol. Do

đó, khuyến cáo dùng liều 50 mg x 2 lần/ ngày ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc CYP2C19.

Dùng đồng thời cilostazol với erythromycin (chất ức chế CYP3A4) làm tăng AUC của cilostazol kèm tăng AUC của chất chuyển hóa dehydro hóa và 4'-trans-hydroxy. Khuyến cáo dùng cilostazol liều 50 mg x 2 lần/ ngày khi dùng chung với erythromycin hoặc các thuốc tương tự (như clarithromycin).

Dùng đồng thời cilostazol với ketoconazol (chất ức chế CYP3A4) làm tăng AUC của cilostazol kèm tăng AUC của chất chuyển hóa dehydro hóa và 4'-trans-hydroxy. Khuyến cáo dùng cilostazol liều 50 mg x 2 lần/ ngày khi dùng chung với ketoconazol hoặc các thuốc tương tự (như itraconazol).

Dùng đồng thời cilostazol với diltiazem (chất ức chế CYP3A4 yếu) làm tăng AUC của cilostazol kèm tăng AUC của chất chuyển hóa dehydro hóa và 4'-trans-hydroxy. Tuy nhiên, không cần chỉnh liều khi dùng chung cilostazol và diltiazem.

Dùng đồng thời 100 mg cilostazol với 240 ml nước bưởi chùm (chất ức chế CYP3A4 ở ruột) không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của cilostazol, do đó, không cần chỉnh liều. Các ảnh hưởng đối với cilostazol có ý nghĩa lâm sàng vẫn có khả năng xảy ra khi dùng lượng lớn hơn nước bưởi chùm.

Dùng đồng thời cilostazol với omeprazol (chất ức chế CYP2C19) làm tăng AUC của cilostazol kèm tăng AUC của chất chuyển hóa dehydro hóa và 4'-trans-hydroxy. Khuyến cáo dùng cilostazol liều 50 mg x 2 lần/ ngày khi dùng chung với omeprazol).

Cơ chất của enzym cytochrom P450

Cilostazol tăng AUC của lovastatin (cơ chất của CYP3A4) và β -hydroxy acid của nó 70%. Cần thận trọng khi cilostazol được dùng chung với cơ chất của CYP3A4 có khoảng điều trị hẹp (cisaprid, halofantrin, pimozid, dẫn xuất ergot...). Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các statin được chuyển hóa bởi CYP3A4 như simvastatin, atorvastatin và lovastatin.

Chất cảm ứng cytochrom P450

Ảnh hưởng của các chất cảm ứng CYP3A4 và CYP2C19 (như carbamazepin, phenytoin, rifampicin và cỏ St. John) lên dược động học của cilostazol chưa được đánh giá. Tác dụng chống kết tập tiểu cầu về mặt lý thuyết có thể bị thay đổi và cần được theo dõi cẩn thận khi cilostazol được dùng chung với các chất cảm ứng CYP3A4 và CYP2C19.

Hút thuốc lá (cảm ứng CYP1A2) có thể làm giảm nồng độ cilostazol trong huyết tương.

Tương tác khác

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

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng là đau đầu (> 30%), tiêu chảy và phân bất thường (>15%). Các tác dụng này thường ở mức độ nhẹ đến trung bình và thường giảm bớt khi giảm liều.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng và sau khi thuốc đưa ra thị trường:

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Thần kinh: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, phân bất thường.

Thường gặp, $1/10 < ADR \leq 1/100$

Huyết học: Bầm máu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Phù (ngoại biên, mặt), chán ăn.

Thần kinh: Chóng mặt.

Tim: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, đau thắt ngực, loạn nhịp tim, loạn nhịp ngoại tâm thu thất.

Hô hấp - lồng ngực - trung thất: Viêm mũi, viêm họng.

Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn, khó tiêu, đầy hơi, đau bụng.

Da và mô dưới da: Phát ban, ngứa.

Toàn thân và nơi dùng thuốc: Đau ngực, suy nhược.

Ít gặp, $1/100 < ADR \leq 1/1.000$

Huyết học: Thiếu máu.

Miễn dịch: Phản ứng dị ứng.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng đường huyết, đái tháo đường.

Tâm thần: Lo lắng.

Thần kinh: Mất ngủ, mơ bất thường.

Tim: Nhồi máu cơ tim, rung nhĩ, suy tim sung huyết, nhịp tim nhanh trên thất, nhịp nhanh thất, hôn mê.

Mạch máu: Xuất huyết ở mắt, chảy máu cam, xuất huyết đường tiêu hóa, xuất huyết không xác định, hạ huyết áp tư thế.

Hô hấp - lồng ngực - trung thất: Khó thở, viêm phổi, ho.

Tiêu hóa: Viêm dạ dày.

Cơ - xương và mô liên kết: Đau cơ.

Toàn thân và nơi dùng thuốc: Ớn lạnh, khó chịu.

Hiếm gặp, $1/100 < ADR \leq 1/1.000$

Huyết học: Thời gian chảy máu kéo dài, tăng tiểu cầu.

Thận - tiết niệu: Suy thận, suy giảm chức năng thận.

Chưa rõ tần suất

Huyết học: Xu hướng chảy máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm huyết cầu, thiếu máu bất sản.

Thần kinh: Liệt, giảm cảm giác (khi tiếp xúc).

Mắt: Viêm kết mạc.

Tai và mê lộ: ù tai.

Mạch máu: Bốc hỏa, tăng huyết áp, hạ huyết áp, xuất huyết não, xuất huyết phổi, xuất huyết cơ, xuất huyết đường hô hấp, xuất huyết dưới da.

Hô hấp - lồng ngực - trung thất: Viêm phổi kẽ.

Gan - mật: Viêm gan, rối loạn chức năng gan, vàng da.

Da và mô dưới da: Eczema, ban da, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mày đay.

Thận - tiết niệu: Tiểu ra máu, đa niệu.

Toàn thân và nơi dùng thuốc: Sốt, đau.

Xét nghiệm: Tăng acid uric, tăng urê huyết, tăng creatinin huyết.

Đã có báo cáo tăng tần suất tác dụng không mong muốn đánh trống ngực và phù ngoại biên khi phối hợp cilostazol với các thuốc giãn mạch khác gây tăng nhịp tim phản xạ như thuốc phong bế kênh calci dihydropyridin.

Tác dụng không mong muốn phải ngưng điều trị ở $\geq 3\%$ bệnh nhân điều trị với cilostazol là đau đầu. Nguyên nhân thường gặp khác phải ngưng điều trị bao gồm đánh trống ngực và tiêu chảy.

Cilostazol có thể gây nguy cơ chảy máu, nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc khác cũng có khả năng như vậy.

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

Tần suất tiêu chảy và đánh trống ngực có thể tăng lên ở người cao tuổi.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

9. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

Biểu hiện: 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 và có thể có 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. Nếu thích hợp, nên làm rỗng dạ dày bằng cách gây nôn hoặc súc rửa dạ dày. 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.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO: Không dùng quá liều chỉ định.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

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

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



DAVIPHARM

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ

(DAVIPHARM)

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát,
Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 25/09/2017