

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: NIBIXADA

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

"Để xa tầm tay trẻ em"

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

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"

"Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng"

3. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén không bao có chứa:

Dược chất:

Cilostazol.....100 mg

Tá dược: Tinh bột, cellulose vi tinh thể, hypromellose, carmellose calci, magnesi stearat.

4. Dạng bào chế:

Viên nén không bao

5. 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).

Cilostazol được chỉ định như liệu pháp thay thế, ở các bệnh nhân có thay đổi lối sống (bao gồm ngừng hút thuốc và tham gia chương trình tập luyện có giám sát) và các can thiệp thích hợp khác mà không cải thiện được triệu chứng đau cách hồi ở chân.

6. Liều dùng, cách dùng:

Liều lượng

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

Chỉ bác sĩ có kinh nghiệm điều trị đau cách hồi ở chân mới nên kê cilostazol.

Bệnh nhân dùng cilostazol cần tiếp tục thay đổi lối sống (tập luyện và ngừng hút thuốc), và can thiệp được lý (như thuốc hạ lipid máu và chống kết tập tiểu cầu) để giảm thiểu nguy cơ các biến cố tim mạch. Cilostazol không phải là liệu pháp thay thế cho các thuốc đó. Khuyến cáo giảm liều xuống 50 mg x 2 lần/ngày ở các bệnh nhân dùng các chất ức chế CYP3A4 mạnh như một số macrolid, kháng nấm nhóm azole, chất ức chế protease, hoặc các thuốc ức chế CYP2C19 mạnh như omeprazol.

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.

Cách dùng

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 dùng cilostazol đồng thời với 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.

9. Sử dụng thuốc cho 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.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, 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.

11. Tương tác, tương kỵ của 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 các thuốc gây ức chế kết tập tiểu cầu. Cần cần 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 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 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

Nên uống thuốc trước khi ăn sáng hoặc tối 30 phút hoặc sau bữa ăn. Thuốc cùng với thức ăn đã cho thấy làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cmax), có thể dẫn tới tăng tỉ lệ các biến cố ngoại ý.

7. 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 vớng mạc đáy mắt 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.

Bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp nhanh.

Bệnh nhân điều trị đồng thời với từ hai thuốc chống đông hoặc chống kết tập tiểu cầu trở lên (như acetylsalicylic acid, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban or apixaban).

Bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim hoặc can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Cần xem xét cẩn thận sự thích hợp của việc điều trị bằng cilostazol cùng với các biện pháp điều trị khác như tái phân phối mạch.

Dựa trên cơ chế tác dụng của thuốc, cilostazol có thể gây loạn nhịp tim, nhịp nhanh, loạn nhịp nhanh và/hoặc hạ huyết áp. Tăng nhịp tim do cilostazol là khoảng 5 – 7 nhịp/phút; ở các bệnh nhân có nguy cơ, có thể dẫn tới đau thắt ngực.

Những bệnh nhân có thể tăng nguy cơ các biến cố ngoại ý trên tim do tăng nhịp tim, ví dụ bệnh nhân bệnh mạch vành ổn định, cần được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị với cilostazol, khi dùng cilostazol ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, hoặc nhồi máu cơ tim/can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng, hoặc có tiền sử loạn nhịp nhanh nghiêm trọng thì chống chỉ định sử dụng cilostazol.

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

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 vớng 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 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 về bất thường về huyết học.

Cần lưu ý rằng cilostazol là 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, ức chế protease) hay CYP2C19 (như các thuốc ức chế bơm proton - PPIs) làm tăng được 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 ml nước ép quả bưởi chùm (ức chế CYP3A4 trong ruột) không ảnh hưởng đáng kể đến được 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, pimozid, dẫn xuất nấm 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 được 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%.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

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).

và hệ bạch huyết	ít gặp	Bầm tím
	Hiếm gặp	Thiếu máu
	Không rõ	Kéo dài thời gian chảy máu, tăng tạo tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	ít gặp	Có xu hướng chảy máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu bất sản
	ít gặp	Phản ứng dị ứng
	Hay gặp	Phù (ngoại biên, mắt)
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	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 phần
	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	Châm, phát ban da, hội chứng Steven-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, nổi mề đay
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	ít gặp	Đau nhức cơ
	Hiếm gặp	Suy thận
Rối loạn thận và tiết niệu	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	Ớn 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 chẹn kênh calci.

Tính tuyến tính/không tuyến tính

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

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.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 3, 6, 12 vỉ x 10 viên nén không bao.

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

- Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

- Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Sản xuất tại Ba Lan bởi:

ADAMED PHARMA S.A.

ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice, Poland

Ngày cấp nhập tờ hướng dẫn sử dụng thuốc: 24/09/2019