抗血小板劑

普益達® 錠 50 毫克　　衛署藥製字第050034號
Plestar® Tablets 50mg　　G-10511

普益達® 錠 100 毫克　　衛署藥製字第048377號
Plestar® Tablets 100mg　　G-9370

Cilostazol為quinolinone衍生物，可抑制細胞內phosphodiesterase活性，特別對phosphodiesterase III有選擇性。

【性狀】

1.製劑性狀

本劑為白色錠劑，每錠含有主成分cilostazol和下列賦形劑：Maize Starch, HPMC E5LV, Carmellose Calcium, Avicel PH102, Magnesium Stearate。

Plestar 錠 50→1錠含cilostazol有50 mg，代碼：BMB A06。

Plestar 錠 100→1錠含cilostazol有100 mg，代碼：BMB A08。

2.有效成分之物理化學性質

一般名：Cilostazol

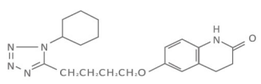
化學名：6-［4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl) butoxy］-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone

分子式：$C_{20}H_{27}N_5O_2$

分子量：369.47

性狀：Cilostazol 為白色~米白色結晶粉末。微溶於 methanol、ethano(99.5)和acetonitrilel，幾乎不溶於水。

構造式：



【臨床藥理】－依文獻記載

1.抗血小板作用

(1)體外試驗

・對人類血小板，cilostazol可抑制由ADP、collagen、arachidonic acid、adrenaline以及thrombin等所引起之血小板凝集。本劑亦可抑制shear stress引起的血小板凝集。

・對人類血小板，cilostazol可抑制由ADP、adrenaline所引起之血小板一次凝集，又能對各種凝集劑導致之血小板凝集塊有解離作用。

・對活化的人類血小板，cilostazol可抑制thromboxane A2(AXT2)的產生。

・Cilostazol可抑制人類血小板的促凝劑活性。

(2)體內試驗

・對Beagle犬和豬經口投與cilostazol，可抑制由ADP、collagen引起的血小板凝集。

・對大鼠經口連續投與cilostazol，cilostazol對由ADP引起血小板凝集的抑制效果不變。

・當慢性動脈阻塞或腦梗塞的患者口服cilostazol，可預防由ADP、collagen、arachidonic acid 及adrenaline引起的血小板凝集。

・Cilostazol對人的血小板凝集抑制效果在投與後能迅速出現，且連續投與也不會減弱效果。

・Cilostazol對人的血小板凝集抑制效果在投與後能迅速出現，且連續投與也不會減弱其效果。

・Cilostazol中止投與後，發現被抑制之血小板凝集會因本劑血漿濃度的衰減而回到投與前的值，但並沒反彈(凝集亢進)現象。

2.抗血栓作用

・Cilostazol可降低對鼠靜脈投與ADP、collagen時所誘發之肺栓塞死亡率。

・Cilostazol可抑制由狗的大腿動脈投與sodium laurate solution時所誘發之後肢血栓性循環不全的進展。

・Cilostazol可抑制於狗大腿動脈進行人工血管置換時，在該部位誘發的血栓性阻塞。

・Cilostazol可抑制於豬頸動脈進行電氣刺激所誘發的血栓形成。

・Cilostazol可減少於兔子內頸動脈注射arachidonic acid所出現的腦梗塞範圍。

・Cilostazol可減少暫時性缺血發作患者的發作次數。

3.血管擴張作用

・Cilostazol可弛緩狗的大腿動脈、中大腦動脈及腦底動脈被摘出後，因KC1及前列腺素PGF2α所引起之收縮。

・Cilostazol可增加麻醉狗的大腿動脈、椎骨動脈、總頸動脈及內頸動脈血流量。

・Cilostazol可增加麻醉狗及麻醉貓的腦皮質血流量。

・Cilostazol可增加未麻醉大鼠的腦皮質和下視丘血流量。

・從體積描記法(plethysmography)研究試驗中發現cilostazol會增加慢性動脈阻塞患者足關節部、腓腹部的組織血流量，更從thermographic study觀察出患者四肢皮膚溫度的上升，皮膚血流量增加。

・經由xenon-吸入法可確認cilostazol可增加缺血性腦血管障害患者的腦血流量。

4.對血管平滑肌細胞的作用

・Cilostazol可抑制培養的人類血管平滑肌之血管平滑肌細胞之增生。

・Cilostazol可抑制大鼠頸動脈內膜因球囊損傷後之增厚。

5.對血管內皮細胞的作用

・Cilostazol可藉由培養的人類內皮細胞促進NO的產生。

・Cilostazol可抑制培養的人類內皮細胞的損傷。

・Cilostazol可抑制培養的人類內皮細胞經homocysteine或lipopolysaccharide刺激後，乳酸脫氫酶素(lactate dehydrogenase)自細胞的排空。

6.心血管作用

・Cilostazol對血管和心血管功能均有影響。它對血管產生非均勻性的擴張作用，對股動脈的擴張作用較椎動脈、頸動脈或上位腸系膜動脈為大，而腎動脈則不受影響。

・在狗和獼猴，cilostazol會增加心跳、心肌收縮力、冠狀動脈血流和心室自動性等如預期的PDE III抑制劑效果。在服用抗血小板凝集需要的劑量時，左心室收縮力會增加，房室傳導也會加速。

・患者接受cilostazol 50和100 mg，一天二次之治療，隨著劑量增加比例，心跳每分鐘平均增加5.1次和7.4次。在264位患者用Holter監測器評估的結果顯示，和用安慰劑治療的病患相比較，較多接受cilostazol治療的患者有增加心室性期外收縮和非持續性的心室性心搏過速的現象，但這種增加現象與劑量無關。

7.作用機轉

・對兔子的試驗顯示，cilostazol會抑制兔子血小板之serotonin之釋出，但並不影響血小板對serotonin、adenosine的吸收。本劑可抑制thromboxane A1(TXA2)引起之血小板凝集。

・在血管內皮細胞或前列腺素PGE1存在下，cilostazol會增強對人類血小板的抗凝集作用。

・在前列腺素PGI2存在下，cilostazol會增強對人類血小板的抗凝集作用。

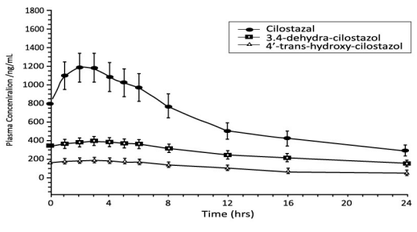
・Cilostazol對於間歇性跛行症療效的作用機轉尚未完全明瞭。Cilostazol及其數種代謝物是cyclic AMP(Camp))phosphodiesterase III(PDE III)抑制劑，可抑制 phosphodiesterase活性和阻礙cAMP的代謝，促使在血小板和血管中的cAMP濃度增加，進而有抗血小板凝集和血管擴張作用。

・對服用Cilostazol的病患檢測血脂質之影響。與安慰劑組比較，發現12週後，服用Cilostazol 100 mg，一天二次的病患的血中三酸甘油脂(triglycerides)降低29.3 mg/dl(15%)和高密度脂蛋白-膽固醇(HDL-cholesterol)增加4.0 mg/dl(≒10%)。

【藥物動力學】－依文獻記載

Cilostazol可經口投與吸收。健康成人空腹口服cilostazol一次100mg，cilostazol之血漿濃度很快地在口服後三小時達到最高濃度763.9ng/mL。根據2-compartment model解析血漿濃度的半衰期，α相為2.2小時，β相為18.0小時。高脂肪食物會增加吸收，Cmax約增加90%，AUC(血中濃度曲線下總面積)約增加25%。比較單一劑量50mg之cilostazol對健康成人男性在飯後與空腹時的體內藥物動力學影響，發現cilostazol飯後投與比空腹時投與Cmax上升2.3倍；AUC上升1.4倍。絕對生體可用率則尚未知。Cilostazol係由肝臟酵素cytochrome P-450廣泛地代謝，主要是由CYP3A4代謝，少部分是經由2D6、2C19代謝，代謝產物大半由尿液排泄。口服後之cilostazol有兩個具活性之代謝物，其中之一顯現至少50%的藥理作用(PDE III抑制作用)。其藥物動力學約與劑量成比例。Cilostazol及其活性代謝物之排泄半衰期約11~13小時。長期投與時，cilostazol及其活性代謝物會蓄積約2倍，而且數天內血中濃度即可達到穩定狀態。Cilostazol及其兩個主要的活性代謝物在健康人和周邊動脈疾病(PAD)引起的間歇性跛行(Intermittent claudication)症病患有相似的藥物動力學。

下圖所示為cilostazol 100 mg，一天二次多劑量投與，在穩定狀態呈現的 mean±SEM 血漿濃度與時間關係圖：



分布

血漿蛋白質及紅血球結合率

Cilostazol的蛋白質結合率達95~98%，主要為與白蛋白結合。平均結合率：3,4-dehydro-cilostazo(OPC-13015)(97.4%)；4'-trans-hydroxy-cilostazol(OPC-13213)(66%)。輕度肝功能不全並不影響蛋白質結合。在腎功能不全的病患，其游離型cilostazol比在健康人高27%。Cilostazol由血漿蛋白中被erythromycin，Quinidine，Warfarin和omeprazole取代的現象並不具臨床意義。

代謝和排泄

Cilostazol之排泄主要是在代謝後，其代謝產物經由尿液排泄。由體外試驗顯示，cilostazol主要由 CYP3A4代謝，少部分由CYP2D6、CYP2C19代謝。其主要活性代謝物 3,4-dehydro-cilostazol再經由何種酵素代謝，則仍未知。

經口投與具放射性標示之cilostazol 100mg後，血漿中所得分析物的56%為cilostazol，15%為3,4-dehydro-cilostazo(其活性為cilostazol之4-7倍)，4%為4'-trans-hydroxy-cilostazol(其活性為cilostazol之1/5)。

Cilostazol主要排泄途徑為尿液(74%)，其餘由糞便(20%)排泄。尿液中測不出原型之Cilostazol，不到投與劑量的2%以3,4-dehydro-cilostazol排泄。約有30%以 4'-trans-hydroxy-cilostazol由尿液排泄，其餘(少於5%)以其他的代謝物排泄。目前沒有明顯證據顯示cilostazol會誘導肝臟微酵素。

特殊病患族群

1)年齡、性別

Cilostazol和其代謝物的口服總廓清率和未結合的廓清率，如依體重調整，在50-80歲年齡層病患的年齡及性別上並無有意義的差異。

2)抽煙者

由族群藥物動力學分析顯示，抽煙會降低cilostazol的暴露量約20%。

3)肝功能不全患者的藥物動力學(日本人以外之數據)

在輕度(N=10)及中度(N=2)肝功能不全的患者，口服單一劑量Cilostazol 100mg後，合併計算cilostazol之血漿濃度與健康人相似。(Cilostazol的Cmax減少7%，AUC增加8%)。重度肝功能不全的患者尚未被研究。

4)腎功能不全患者的藥物動力學(日本人以外之數據)

重度腎功能不全患者，每天口服Plestar 100mg，連續8天，顯示cilostazol的血漿濃度比健康人低(Cmax減少29%，AUC減少39%)，而其活性代謝產物OPC-13213的血漿濃度比健康人明顯增加(Cmax增加173%，AUC增加209%)，但是在輕至中度腎功能不全患者中，觀察到cilostazol與OPC-13213的血漿濃度與健康人相似。

重度腎功能不全會增加代謝物濃度與改變cilostazol及其代謝物之蛋白質結合。然而，根據cilostazol及其代謝物的血中濃度與對PDE III的抑制能力，可預期的藥理作用則變化很小。對洗腎病患的影響尚未被研究，但由於cilostazol具有高度蛋白質結合率(95%～98%)，可能不易藉由透析有效地排除。

藥動學和藥效學的藥物交互作用

Cilostazol與其它血小板抑制劑可能有藥效學上的交互作用，與對代謝酵素CYP3A4 或CYP2C19有作用之藥物有藥動學上的交互作用。當同時投與CYP3A4或CYP2C19抑制劑時，應考慮降低Cilostazol的劑量。Cilostazol沒有顯示會抑制肝臟酵素CYP3A4。(見藥動學和藥效學的藥物交互作用：Lovastatin)

1)Aspirin

Cilostazol併用aspirin之短期投與(≦4天)比aspirin或cilostazol單獨投與時，對ADP誘導之離體(ex vivo)血小板凝集的抑制作用增加22~37%。Cilostazol併用aspirin之短期投與(≦4天)，對arachidonic acid誘導之離體(ex vivo)血小板凝集的抑制作用，比cilostazol及aspirin單獨投與時，分別增加20%及48%。然而，和aspirin單獨投與時相比，cilostazol併用aspirin之短期投與在臨床上對PT(凝血酶原時間)、aPTT(激活的部分凝血活酶時間)或流血時間無明顯的影響。對長期併用時的影響則尚未知。在8個隨機分配，安慰劑對照，雙盲臨床試驗中有201個病人併用aspirin和cilostazol。Aspirin療法最常用的劑量和平均投與期間是每天75-81mg，137天(107個病患)和每天325mg，54天(85個病人)。併服cilostazol和aspirin的病人出血副作用發生率比併服安慰劑和同等劑量aspirin的病人沒有明顯的增加。

2)Warfarin

參與R-warfarin代謝的肝細胞色素異酵素有CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19，而參與S-warfarin代謝的則是CYP2C9。

Cilostazol 100mg併用Warfarin單一劑量25mg後，cilostazol不會抑制R-和S-Warfarin的代謝或藥理作用(PT、aPTT、流血時間或血小板凝集)。但Warfarin和Cilostazol多劑量併用時，對藥動學和藥效學的影響則尚未知。

3)Clopidogrel

多劑量clopidogrel不會明顯地增加cilostazol穩定狀態的血漿濃度。

4) CYP3A4 抑制劑

強效CYP3A4抑制劑: Ketoconazole為強效的CYP3A4抑制劑。單一劑量Ketoconazole 400mg併服單一劑量cilostazol 100mg，比cilostazol單獨投與時，增加cilostazol之Cmax 94%及AUC 129%。其他強效CYP3A4抑制劑如itraconazole、fluconazole、miconazole、fluroxamine、fluoxetine、nefazodone和sertraline預期可能會有相似的作用(請參照用法用量)。

中強度CYP3A4抑制劑:

1.Erythromycin及其它巨環類抗生素:Erythromycin是一種中強度的CYP3A4抑制劑。Erythromycin 500mg(一天三次)連續投與7天後，併服單一劑量cilostazol 100mg，比cilostazol單獨投與時，增加cilostazol之Cmax47%和AUC 87%。Erythromycin因抑制cilostazol的代謝而使4'-trans-hydroxy-cilostazol之AUC增加141%。其它巨環類抗生素(如clarithromycin)但不是所有巨環類抗生素(如azithromycin)預期也可能有相似的作用(請參照用法用量)。

2.Diltiazem:Diltiazem hydrochloride 180mg併服單一劑量的cilostazol 100mg，比cilostazol單獨投與時，增加cilostazol之Cmax 34%及AUC 44%(請參照用法用量)。

3.葡萄柚汁(Grapefruit Juice):單一劑量cilostazol 100mg併服葡萄柚汁 240mL，比cilostazol單獨投與時，增加cilostazol之Cmax 46%，和AUC14%。

5)CYP2C19抑制劑

Omeprazole: Omeprazole 40mg(一天一次)連續投與7天後，併服單一劑量cilostazol 100mg，比cilostazol單獨投與時，增加cilostazol之Cmax 18%和AUC 26%。但是3,4-dehydro-cilostazol的全身性暴露量則增加69%，這可能是omeprazole強力抑制CYP2C19所導致的結果(請參照用法用量)。

6)Quinidine

Quinidine併用cilostazol單劑量100mg，不會改變cilostazol之藥物動力學。

7)Lovastatin

單一劑量lovastatin 80mg併用單一劑量cilostazol 100mg，比lovastatin單獨投與時，增加lovastatin及β-hydroxyl lovastatin之AUC 64%。

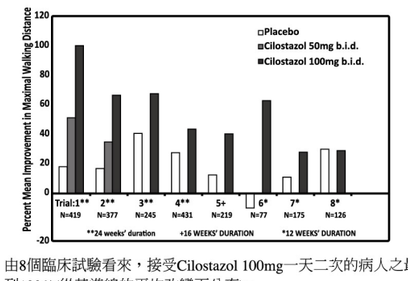
【臨床有效性】－依文獻記載

1.用於間歇性跛行

在8個大型，隨機分配，安慰劑對照的雙盲臨床試驗中，病患接受cilostazol 50mg一天二次(n=303)；100mg一天二次(n=998)或安慰劑(n=973)，治療期間為12-24星期，評估cilostazoll對改善安定型間歇性跛行症病患步行距離之療效。有效性評估主要是依據標準踏車運動測試，判斷從基準線的最大步行距離的變化(與安慰劑組的變化比較)。結果顯示接受Cilostazol 50mg或100mg，一天二次的病患在統計上有意義地改善步行距離，包括跛行疼痛發作前的步行距離和運動受限制的症狀發生前的最大步行距離。

Cilostazol對步行距離的效果早在第一次服藥治的觀察點2-4週就已出現。

下列圖闡釋：8 個臨床試驗研究結果對最大步行距離改善的平均百分比。



由8個臨床試驗看來，接受Cilostazol 100mg一天二次的病人之最大步行距離改善範圍為28%到100%(從基準線的平均改變百分率)。

在安慰劑組，相對應的改善百分率為-10%到41%。

在8個臨床試驗中有6個進行步行障害的問卷調查，評估治療方式對步行能力的影響。分析顯示，接受cilostazol 100mg一天二次或50mg一天二次的病人比安慰劑組的病人在步行速度和步行距離都有改善。

在各種次族群評估中可見到步行表現的改善，包括性別、抽煙狀態、糖尿病，罹患周邊動脈疾病的期間，年齡和併用乙型阻斷劑或鈣離子阻斷劑。

Cilostazol尚未在快速進行性跛行病患或靜息腿痛、缺血性腿潰瘍或壞疽的病人研究。對肢體保存和住院的長期效果未被評估。

在一隨機分配、雙盲、安慰劑對照的Phase IV試驗，對1,439位有間歇性跛足但無心衰竭的患者，評估cilostazol對於死亡率，觀察36個月Kaplan-Meier試驗藥物死亡事件發生比率(中位時間為18個月)，cilostazol組為5.6%(95%信賴區間為2.8-8.4%)而安慰劑組為6.8%(95%信賴區間為1.9-11.5%)。這些數據顯示足以排除預設試驗假設(a priori study hypothesis)之cilostazol死亡率增加75%的風險性。

2.無法耐受aspirin且屬非心因性栓塞之腦梗塞患者，以預防腦梗塞之再復發

・一個雙盲、活性藥物對照之臨床試驗，共收納2,716位腦梗塞(排除非心因性栓塞之腦梗塞)的患者，比較cilostazol與aspirin的療效。共有1,356位接受cilostazol的治療，1,360位接受aspirin的治療；結果如下表所示。然此試驗退出率在cilostazol組為35%，aspirin組為26.2%註，此退出率會影響試驗結果的判讀。

再發生腦梗塞、發生心肌梗塞、心血管死亡的結果：

	Cilostazol 1356人	Aspirin 1360人
再發生腦梗塞、發生心肌梗塞、心血管死亡的人數(百分比)	89(6.6)	101(7-4)
心血管死亡人數	9	4
發生率(Occurrence rate per person-year)	0.0289 (0.0235-0.0356)	0.0303 (0.0249-0.0368)
風險比(Hazard ratio)(95% CI)	0.950(0.715-1.263)	
Log-rank test p-value	0.7234	

註:退出原因包括發生不良事件、轉換至其他藥品，受試者的要求、試驗計畫書的偏離、試驗委託者或試驗場所相關的因素、無法追蹤受試者、除上述原因外主持人或協同主持人的決定退出。

【適應症】

・使用於無休息時疼痛及周邊組織壞死之間歇性跛行病人(周邊動脈疾病Fontaine stage II)，用於增加最大及無痛行走距離。

經生活模式改變(包含戒菸及運動計畫)及其他治療後，仍無法充分改善間歇性跛行症狀病人之二線治療。

・無法耐受aspirin且屬非心因性栓塞之腦梗塞患者，以預防腦梗塞之再復發

<注意>

本劑對無症狀腦梗塞患者的作用尚未確立。

【用法·用量】

建議劑量為cilostazol一次100 mg，一天二次；在早餐、晚餐至少半小時前或2小時後服用。

Cilostazol併用CYP3A4抑制劑如：Ketoconazole、Itraconazole、Erythromycin、Diltiazem以及CYP2C19抑制劑如：Omeprazole時，建議應採較低劑量50mg，一天二次。

葡萄柚汁會抑制CYP3A4，併服葡萄柚汁會增加cilostazol之Cmax約50%，但不影響AUC，故建議服用cilostazol時，應避免飲用葡萄柚汁。

服用cilostazol的病患在2-4週內就有療效產生，但有時需要治療12週才有效果。

治療中止：現有數據表示cilostazol可以降低劑量使用或停藥，不致於有反彈現象(例如血小板過度凝集)。

過量投與：因有關cilostazol急性過量投與的資料有限。急性過量投與的徵候和症狀可預期是過度的藥理效應，如：嚴重頭痛，腹瀉，低血壓，心搏過速和心律不整等，應小心觀察並給予支持性治療。因cilostazol有高蛋白質結合率，可能不易以血液透析或腹膜透析有效地排除。

口服LD_{50}：mice和rat＞5.0g/kg；狗＞2.0g/kg

【警語】－依文獻記載

服用本劑可能增加心博速率，因而導致狹心症，應小心監測患者的狹心症症狀(如:胸痛)。[本劑對預防腦梗塞患者再復發之效果的臨床試驗結果顯示，長期使用本劑會明顯增加PRP(pressure rate product)*，另外，有些服用本劑的患者發生狹心症。](請參照【注意事項】之1.謹慎服用之(4)、2.重要注意事項之(3)、【不良反應】(1)重大的不良反應之1)鬱血性心衰竭、心肌梗塞、狹心症和心室性頻脈)。

*PRP(pressure rate product)係指心臟負荷指數(myocardial load index)，與心肌中氧消耗量有關，可由心博速率(beats/min)乘以收縮壓(mmHg)而得，藉觀察此值來評估Plestar之用藥安全。

【禁忌】－依文獻記載

1.Cilostazol及其數種代謝物為PDE III抑制劑。數種具有此藥理作用的藥物與安慰劑比較，會使III-IV期鬱血性心衰竭(CHF)病患的存活率降低。因此，Cilostazol禁用於有任何嚴重程度的鬱血性心衰竭(CHF)患者。

2.有凝血疾病(haemostatic disorders)或活動病理性出血(active pathologic bleeding)如出血性消化性潰瘍和顱內出血的患者禁用。Cilostazol對抑制血小板凝集作用是可逆的。

3.對本劑的任一成份會過敏的患者。

4.有心室性心博過速、心室顫動或多灶性心室性心律不整者，無論是否接受充分治療，及有QTc間隔延長病史者。

5.有嚴重頻脈性心律不整病史者。

6.接受2種或2種以上抗血小板或抗凝血劑(如：acetylsalicylic acid，clopidogrel，heparin，warfarin，acenocoumarol，dabigatran，rivaroxaban或apixaban等)治療者。

7.有不穩定心絞痛，最近6個月內心肌梗塞，或過去6個月內曾接受冠狀動脈介入治療者

8.孕婦或有可能懷孕的婦人。

【注意事項】－依文獻記載

1.謹慎服用(下列患者須謹慎服用)

(1)正在投與抗凝血藥物(如：warfarin)、抗血小板凝集藥物(如:aspirin、ticlopidine hydrochloride或clopidogrel sulfate)、血栓溶解藥物(如：urokinase或alteplase)、或前列腺素PGE1製劑及其衍生物(如：alprostadil或limaprost alfadex)的患者。(請參照【藥物交互作用】)

(2) 月經期間的患者。(有經血過多的風險)

(3) 有出血傾向及有出血罹病潛因的患者。(有出血情形時，可能會助長出血現象)

(4) 合併冠狀動脈狹窄的患者。(服用本劑導致心博速率增加而有誘發狹心症的可能性)。(請參照【警語】、2.重要注意事項之(3)、【不良反應】(1)重大的不良反應之1)鬱血性心衰竭、心肌梗塞、狹心病和心室性頻脈)

(5) 糖尿病患者或耐糖能力異常患者。(可能發生出血性不良事件)

(6) 嚴重肝功能不全患者。(Cilostazol血中濃度可能上升)(請參照【藥物動力學】之特殊病患族群)

(7) 腎功能不全患者。(腎功能可能惡化。有可能使cilostazol的代謝物血中濃度上升)(請參照【藥物動力學】之特殊病患族群、【不良反應】(1)重大的不良反應之7)急性腎衰竭)。

(8) 持續性血壓上升的高血壓患者(如:惡性高血壓)。(請參照12.其他注意事項之(2))。

2.重要注意事項

(1)腦梗塞患者在病況穩定後，才可服用本劑。

(2)腦梗塞患者服用本劑時，須特別注意與其他抗血小板凝集藥物的交互作用。高血壓的腦梗塞患者在服用本劑時應小心謹慎，須有效監控患者的血壓。(請參照1.謹慎服用之(1)及【藥物交互作用】)

(3)合併冠狀動脈狹窄患者服用本劑時，可能會增加心博速率而誘發狹心症，故若出現心跳過度增加，應減量或停藥並給予適當處置。(請參照【警語】、1.謹慎服用之(4)、【不良反應】(1)重大的不良反應之1)鬱血性心衰竭、心肌梗塞、狹心症和心室性頻脈)

(4) Cilostazol具有PDE III的抑制作用，在日本以外國家對鬱血性心衰竭患者(NYHA class III~IV)進行與其他具PDE III抑制作用強心劑(milrinone和vesnarinone)的長期比較試驗結果顯示，強心劑組患者的存活率低於安慰劑組患者。此外，非鬱血性心衰竭患者長期使用包含本劑在內的PDE III抑制劑的預後情形尚未確立。

3. 血液學的不良反應

當cilostazol未立即停藥時，曾有血小板過低症(thrombocytopenia)或白血球減少症(leucopenia)進展到粒性白血球缺乏症(agranulocytosis)的報告。然而，在停用cilostazol後，粒性白血球缺乏症(agranulocytosis)是可逆的。

4. 病患用藥資訊:

請參閱病患用仿單

病患必須被告知：

(1)在治療開始前，詳細閱讀cilostazol病患用仿單。每次接受治療時，資訊可能已更改，應再閱讀cilostazol病患用仿單。

(2)Cilostazol應在飯前至少半小時或飯後2小時服用。

(3)Cilostazol對間歇性跛行症狀的改善無法立即見效。雖然有些病患在接受治療2-4週就可見到效果，也有些病患需要治療12週才有效果。

5.併用其他抗血小板凝集劑(Antiplatelet agents)

Cilostazol對抑制血小板凝集作用是可逆的。對因手術或疾病狀態而有出血傾向的病患應小心使用。在停用cilostazol 96小時內，血小板的凝集性會回到正常。對於併服cilostazol及其他抗血小板凝集劑的病患或有血小板過低症(thrombocytopenia)的病患，必須特別小心。

6.心血管毒性

在狗重覆經口投與Cilostazol≧30mg/kg/day 52週；150 mg/kg/day 13週；450 mg/kg/day 2週的試驗，會產生心血管損害包括心內膜出血，血鐵質沉積和左心室纖維化，右心房壁出血，冠狀動脈壁的平滑肌出血和壞死，冠狀動脈內膜增厚，冠狀動脈炎和冠狀動脈外層炎。

與心血管損害相關的最低劑量之52週研究中，其未結合態cilostazol的全身性暴露量(AUC)比人類使用最大建議人類使用劑量(MRHD)(100mg，一天二次)時還少。在狗身上投與其他positive imotropic agents包括PDE III抑制劑和/或血管擴張劑，也有類似的損害報告。

在Rat投與cilostazol劑量高達1,500mg/kg/day 5 或 13 週，未見有心血管損害情形。在此劑量下，雄Rat和雌Rat之未結合態cilostazol的全身性暴露量(AUCs)分別為人類使用MRHD的暴露量的1.5和5倍，在Rat投與cilostazol劑量高達150mg/kg/day 52週，也未見有心血管損害情形。在此劑量下，雌Rat之未結合態cilostazol的全身性暴露量(AUCs)分別為人類使用MRHD的暴露量的0.5或5倍。在雌Rat，cilostazol之AUCs在150和1,500mg/kg/day相似。在猴子經口投與cilostazol劑量高達1,800mg/kg/day 13週，也未觀察到有心血管損害情形。在猴子，cilostazol產生藥理作用之此劑量下，其血漿中cilostazol濃度，比人類使用MRHD時，以及在狗使用與心血管損害有關的劑量還低。

7.致癌性、致突變、生育力不全

投餵雄Rat、雌Rat和Mice cilostazol 104週，在Rat cilostazol劑量高達500 mg/kg/day，在Mice cilostazol劑量達1,000mg/kg/day，未發現有致癌的可能性。就全身性暴露量而言，在Rat和Mice投與最大劑量的研究顯示比人類使用MRHD所呈現的暴露量為小。

Cilostazol在細菌基因變異、細菌DNA(去氧核醣核酸)修復、哺乳類細胞基因變異和Mouse活體內骨髓染色體變體分析測試均呈陰性。然而，它在體外中國倉鼠卵巢細胞(Chinese Hamster Ovary Cell)分析中，其染色體變體有明顯的增加。

雄Rat和雌Rat投與cilostazol劑量高達1,000mg/kg/day，不致影響其生育或交配行為。在此劑量下，未結合態cilostazol的全身性可暴露量(AUCs)在雄Rat比人類使用MRHD的暴露量低1.5倍，在雌Rat約為人類使用MRHD的暴露量之5倍。

8.懷孕

懷孕分級C：在Rat發育毒性研究中，經口投與Cilostazol 1,000mg/kg/day，與胎兒體重減輕和心血管、腎臟和骨骼異常(心室中隔，主動脈弓，鎖骨下動脈不正常，腎骨盆的擴張，第十四根肋骨，骨化遲緩)的發生率增加有關聯。在此劑量下，未懷孕Rat之非結合態cilostazol的全身性暴露量約為人類使用MRHD時暴露量之5倍。在劑量150mg/kg/day(5倍於MRHD的全身性暴露量為基礎)，有心室中隔缺損和骨化遲緩發生率之增加。

在兔發育毒性研究中，在150 mg/kg/day的低劑量下，就有胸骨骨化遲緩發生率之增加。未懷孕兔投與150mg/kg/day，非結合態cilostazol的全身性暴露量比在人類使用MRHD所見到為低，而3,4-dehydro-cilostazol之暴露量幾乎偵測不到。

於懷孕末期和授乳的Rat投與cilostazol，在劑量150mg/kg/day下(5倍於MRHD的全身性暴露量為基礎)，死產發生率增加和幼鼠之出生體重減少。

在懷孕婦女，尚無適當的、良好控制的臨床研究。

9.授乳婦

在Rat實驗中，cilostazol有通過乳汁移行的報告。

因為對餵奶嬰兒之潛在性危險，必須決定停止授乳或停止服用cilostazol。

10.兒科的投與

對低出生體重嬰兒、新生兒、未斷奶嬰兒、嬰兒及兒童的使用安全性尚未確立。(於這些患者的臨床經驗尚不足夠)

11.老年人的投與

在參加cilostazol臨床試驗的2,274位病患中，56%是65歲或以上者，而16%是75歲或以上者，其安全性或有效性和年輕受試者間大體上沒有不同。其他臨床經驗報告亦未證實老年病患和年輕病患間有不同的反應，但不能排除有些年紀大的病患對本劑有較大敏感性。藥物動力學研究未顯示cilostazol和其代謝物在吸收、分布、代謝和排泄有任何年齡相關的效果。

12.其他注意事項

(1)對小獵犬進行13週和52週連續經口投與cilostazol之毒性試驗發現，在高劑量下，會使小獵犬出現心室心內膜增厚與冠狀動脈受損的情形，而在30mg/kg/day及12mg/kg/day的劑量之下，則無上述症狀。在大鼠和猴子身上未觀察到這種心臟變異性。在靜脈投與連續1週的心臟毒性試驗，在犬身上出現左心室心內膜、右心房心外膜及冠狀動脈的變化；在猴子身上則出現輕度左心室心內膜的出血性變化。在其他PDE抑制劑和血管擴張劑的動物試驗中，也有發生上述心臟變異性的報告，而且發現犬對這些變異性具有高敏感性。

(2)有中風傾向的自發性高血壓(SHR-SP)大鼠，在其食物中添加0.3%cilostazol，其平均存活期比對照組動物低(cilostazol組40.2週/對照組43.5週)。

(3)在評估cilostazol對預防腦梗塞患者再復發的臨床試驗中發現，試驗組患者有糖尿病發生或惡化的症例(11/520)，比對照組(1/523)多。

【藥物交互作用】－依文獻記載

Cilostazol係由肝臟酵素(Cytochrome P450)廣泛地代謝，主要是由CYP3A4代謝，少部分由CYP2D6和CYP2C19代謝。(參照【藥物動力學】)

Cilostazol併用下列藥品時，須謹慎使用。

藥品	臨床症狀及處置	作用機轉及危險因子
抗凝血劑(如:warfarin) 抗血小板凝集劑(如:aspirin, ticlopidine hydrochloride及clopidogrel sulfate) 血栓溶解劑(如:urokinase, alteplase) 前列腺素PGE1及其衍生物(如:alprostadil, limaprost alfadex)	有出血情形時，可能增加出血傾向。 Cilostazol與左列藥品併用時，為減少出血等不良反應的危險性，應進行血液凝固檢查或其他適當的監測措施。	Cilostazol具有血小板凝集的抑制作用，與左列藥品併用時，可能增加出血傾向。
藥物代謝酵素CYP3A4的抑制劑:巨環類抗生素(如:Erythromycin) HIV Proterase抑制劑(如:ritonavir) Azole類抗黴菌劑(如:itraconazole, miconazole) Cimetidine Dilitazem hydrochloride 葡萄柚汁	併用左列藥品可能增強cilostazol的作用。 欲併用左列藥品時，本劑應減量或採取低起始劑量(50mg一天二次)的投與方式。 服用本劑時不可併服葡萄柚汁。	Cilostazol併用左列藥品或葡萄柚汁時，cilostazol的血中濃度會上升。
藥物代謝酵素CYP2C19的抑制劑(如:omeprazole)	併用左列藥品可能增強cilostazol作用。 欲併用左列藥品時，本劑應減量或採取低起始劑量(50mg一天二次)的投與方式。	Cilostazol併用左列藥物代謝酵素CYP2C19的抑制劑時，cilostazol的血中濃度會上升。

【不良反應】－依文獻記載

1.用於間歇性跛行

在8個安慰劑對照臨床試驗中，評估其副作用發生情形，在2,274名病患中，1,301位服用Cilostazol 50mg或100mg 一天2次，127天；973名服用安慰劑，134 天。結果如下：

唯一導致≧3%服用Cilostazol 50mg或100mg 一天二次病患停藥的副作用是頭痛，其發生率為Cilostazol 50mg一天二次1.3%，Cilostazol 100mg一天二次 3.5%，安慰劑組0.3%。其他常引起停藥的副作用有心悸、腹瀉，其發生率為Cilostazol組(50mg或100mg一天二次)1.1%，安慰劑組0.1%。

服用Cilostazol 50mg或100mg一天二次的病患最常發生(頻率≧2%)的副作用如下表所示。其他發生率≧2%的副作用，但安慰劑組的發生頻率至少與服用Cilostazol 100mg 一天二次一樣的有：虛弱，高血壓，嘔吐，腿痙攣，感覺過敏，感覺異常，呼吸困難，皮疹，血尿，尿道感染，感冒症候群，心絞痛，關節炎和支氣管炎。

服用 Cilostazol 100 mg 一天二次的患者最常發生的副作用（發生率≧2%）及服用 Cilostazol 100 mg 一天二次的患者的副作用發生率大於服用安慰劑的患者

以全身系統分類之副作用	Cilostazol 50mg 一天二次 (N=303) %	Cilostazol 100mg 一天二次 (N=998) %	安慰劑 (N=973) %
全身性			
腹痛	4	5	3
背痛	6	7	6
頭痛	27	34	14
感染	14	10	8
心血管			
心悸	5	10	1
心博過速	4	4	1
消化道			
糞便異常	12	15	4
腹瀉	12	19	7
消化不良	6	6	4
脹氣	2	3	2
噁心	6	7	6
代謝和營養			
末稍水腫	9	7	4
肌肉-骨骼			
肌肉痛	2	3	2
神經			
頭暈	9	10	6
眩暈	3	1	1
呼吸道			
增加咳嗽	3	4	3
咽炎	7	10	7
鼻炎	12	7	5

在 8 個臨床試驗中，不管與藥品有無關係的副作用，服用Cilostazol 50mg或100 mg一天二次的副作用發生頻率＜2%以及服用Cilostazol 100mg一天二次的副作用發生頻率大於服用安慰劑組，列舉如下：

全身性：寒顫，臉水腫，發燒，全身水腫，不適，頸部僵硬，骨盆痛，腹膜後出血。

心血管：心房纖維顫動，心房撲動，腦梗塞，腦缺血，鬱血性心衰竭，心跳停止，出血，低血壓，心肌梗塞，心肌缺血，結性心律不整，姿態性低血壓，上心室性心搏過速，昏厥，靜脈曲張，血管擴張，心室性期外