

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。(服用本劑導致心搏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、狹心症和心室性頻脈)
(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，可能會增加心搏速率而誘發狹心症，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)Pletaal 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(leukopenia)進展到粒性白血球缺乏症(agraulocytosis)的報告。然而，在停用 cilostazol 後，粒性白血球缺乏症(agraulocytosis)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 Pletaal 病患用仿單。每次接受治療時，資訊可能已更改，應再閱讀 Pletaal 病患用仿單。
2) Pletaal 應在飯前至少半小時或飯後 2 小時服用。
3) Pletaal 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):

Pletaal 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 Pletaal 96 小時內，血小板的凝集性會回到正常。對於併服 Pletaal 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:

在狗重複經口投與 cilostazol≥30 mg/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)(100 mg，一天二次)時還少。在狗身上投與其他 positive inotropic 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 1500 mg/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 150 mg/kg/day 52 週，也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 0.5 和 5 倍。在雌 Rat，cilostazol 之 AUCs 在 150 和 1500 mg/kg/day 相似。在猴子經口投與 cilostazol 劑量高達 1800 mg/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時還低。

7.致毒性、致突變、生育力不全：

投與雄 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 1000 mg/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 1000 mg/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 1000 mg/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 150 mg/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。
在免發育毒性研究中，在 150 mg/kg/day 的低劑量下，就有胸骨骨化遲緩發生率之增加。未懷孕免投與 150 mg/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 150 mg/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。
因為對銀奶嬰兒之潛在性危險，必須決定停止授乳或停止服用 Pletaal。

10.兒科的投與:

對低出生體重嬰兒、新生兒、不斷奶嬰兒、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 Pletaal 臨床試驗的 2274 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 30 mg/kg/day 及 12 mg/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，在大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 Pletaal 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】

Pletaal 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】)

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PGE ₂ 及其衍生物(如: alprostadil, limaprost alfadex)	有出血情形時，可能增加出血傾向。 Pletaal 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。	Pletaal 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 protease 抑制劑(如: ritonavir) Azole 類抗黴菌劑(如: itraconazole, miconazole) Cimetidine Diltiazem hydrochloride 葡萄柚汁	併用左列藥品可能增強 Pletaal 的作用。 欲併用左列藥品時，本劑應減量或採取低起始劑量(50 mg 一天二次)的投與方式。服用本劑時不可併服葡萄柚汁。	Pletaal 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 Pletaal 的作用。 欲併用左列藥品時，本劑應減量或採取低起始劑量(50 mg 一天二次)的投與方式。	Pletaal 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】

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 2274 位病患中，1301 位服用 Pletaal 50mg 或 100 mg 一天二次，127 天；973 位服用安慰劑，134 天。結果如下：
唯一導致≥3%服用 Pletaal 50 mg 或 100 mg 一天二次病患停藥的副作用是頭痛，其發生率為 Pletaal 50mg 一天二次 1.3%，Pletaal 100 mg 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 Pletaal 組(50 mg 或 100 mg 一天二次)1.1%，安慰劑組 0.1%。
服用 Pletaal 50 mg 或 100 mg 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 Pletaal 100 mg 一天二次一樣的有：虛弱，高血壓，嘔吐，腸痙攣，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 Pletaal (PLT)50mg 或 100 mg 一天二次的病患最常發生的副作用(發生率 ≥2%)及服用 Pletaal 100 mg 一天二次的病患的副作用發生率大於服用安慰劑的病患			
以全身系統分類之副作用	PLT 50mg 一天二次 (N=303) %	PLT 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
心搏過速	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			
末梢水腫	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 Pletaal 50 mg 或 100 mg 一天二次的副作用發生頻率<2%以及服用 Pletaal 100 mg 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，心室性期外收縮，心室性心搏過速。

消化道：厭食，膽結石，結腸炎，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，食道出血，食道炎，gamma-Glutamyl Transferase (GGT) 增加，胃炎，胃腸炎，齒齦出血，嘔血，黑糞症，消化性潰瘍，齒周膜膿腫，直腸出血，胃潰瘍，舌水腫。

內分泌：糖尿病。

血液和淋巴管：貧血，斑狀出血，缺鐵性貧血，紅血球過多症，紫斑症。

代謝和營養：肌酸酐增加，痛風，高脂血症，高尿酸血症。

肌肉骨骼：關節痛，骨骼痛，滑囊炎。

神經：焦慮，失眠，神經痛。

呼吸道：氣喘，流鼻血，咳血，肺炎，竇炎。

皮膚和其他：皮膚乾燥，癬，皮膚肥厚，蕁麻疹。

特殊感覺：弱視，失明，結膜炎，複視，耳痛，眼出血，視網膜出血，耳鳴。

泌尿生殖經：蛋白尿，膀胱炎，頻尿，陰道出血，陰道炎。

上市後經驗

自從 Pletaal 在美國上市後，來自全球上市後經驗的自發性通報事件，列舉如下：
血液和淋巴管系統疾患: 粒性白血球缺乏症(agraulocytosis)，再生不良性貧血，顆粒性白血球減少症(granulocytopenia)，全血球減少症(pancytopenia)，血小板過低症(thrombocytopenia)，白血球減少症(leukopenia)，出血傾向。

心臟疾患

Torsades de pointes，QTc 波間隔延長(QTc prolongation)(當有心臟疾患如完全性房室傳導阻滯、心衰竭和心搏徐緩的病患使用 cilostazol，而發生 Torsades de pointes，QTc 波間隔延長，因為 cilostazol 具有 positive chronotropic 作用，而被用於非核准的適應症(off-label use))

胃腸道疾患

胃腸出血

全身性反應與投藥部位反應

痛，胸痛，熱潮紅

肝臟疾患

肝功能異常，黃疸

外傷、中毒及手術併發症

硬腦膜外血腫和硬腦膜下血腫

檢查

血糖升高，血中尿酸升高，血小板計數降低，白血球計數降低，血中尿素氮升高，血壓升高

神經系統疾患

顱內出血，腦出血，腦血管意外

呼吸道、胸部及泌尿疾患

肺出血，間質性肺炎

皮膚及皮下組織疾患

皮下出血，搔癢，皮疹包括史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)，藥疹

血管疾患

亞急性性栓塞(亞急性性栓塞的案例是發生在植入冠狀動脈支架後，以 aspirin 和 cilostazol (off-label use) 預防性塞性併發症的病患。

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

<日本的臨床試驗>

520 位包含在安全性評估的患者中，有 137 位(26.3%)患者發生藥物不良反應，包括實驗室檢查值異常。最常見的藥物不良反應是頭痛/頭重感(12.9%)、心悸(5.2%)、噁心/嘔吐(2.7%)、頭暈(1.7%)及出疹(1.3%)。
<日本的長期特別調查>

1075 位包含在安全性評估的患者中，有 239 位(22.2%)患者發生藥物不良反應，包括實驗室檢查值異常。最常見的藥物不良反應是頭痛/頭重感(4.6%)、肝功能異常(如 AST[GOT]、ALT[GPT]、ALP 或 LDH 上升)(3.6%)、心悸(2.9%)、心搏過速(2.2%)、貧血(1.1%)及白血球減少症(1.1%)。

<日本的上市後臨床試驗>

1337 位包含在安全性評估的患者中，有 702 位(52.5%)患者發生藥物不良反應，包括實驗室檢查值異常。最常見的藥物不良反應是頭痛/頭重感(17.7%)、心悸(10.5%)、心搏過速(9.5%)、心律不整(包括心房顫動、上心室性頻脈、上心室性期外收縮、心室性期外收縮等)(3.7%)及腹瀉(3.0%)。

以下**重大的不良反應及其他不良反應**所列为 Pletaal 最初核准上市與新適應症核准時及使用結果調查、長期特別調查及上市後臨床試驗的資料。

下列為此藥品上市至今的不良反應報告，包括沒有發生頻率資料的報告。

(1)重大的不良反應

1)**鬱血性心衰竭、心肌梗塞、狹心症**(各 0.1%～<5%)和**心室性頻脈**(發生頻率未知*):可能發生鬱血性心衰竭、心肌梗塞、狹心症和心室性頻脈。若出現上述不良反應時，應採取停藥和適當的處置。

2)出血:

<**顱內出血，如：腦出血** (0.1%～<5%)>

可能發生顱內出血，如：腦出血(顱內出血的早期症狀包括頭痛、噁心、嘔吐、意識障礙及半身癱瘓)，若出現上述症狀，應採取停藥和適當的處置。

<**肺出血**(< 0.1%)、**消化道出血、鼻出血以及眼底出血**(各0.1%～<5%) >

可能發生肺出血、消化道出血、鼻出血以及眼底出血，若出現上述症狀時，應採取停藥和適當的處置。

3)**胃潰瘍或十二指腸潰瘍**(0.1%～<5%): 可能發生胃潰瘍或十二指腸潰瘍出血，應小心監測患者情形。若出現上述不良反應時，應採取停藥和適當的處置。

4)**全血球減少症、顆粒性白血球缺乏症**(發生頻率皆未知*)及**血小板減少症**(0.1%～<5%): 可能發生全血球減少、顆粒性白血球缺乏症以及血小板減少，應小心監測患者情形。若出現上述不良反應時，應採取停藥和適當的處置。

5)**間質性肺炎**(< 0.1%): 偶有伴隨發熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 光異常、嗜伊紅血球增多之間質性肺炎會出現，此時要中止投與，並採取投與副腎皮質質爾蒙劑等適當的處置。

6)**肝功能異常**(0.1%～<5%)與**黃疸**(發生頻率未知*): 可能發生肝功能異常，如 AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP或LDH等升高和黃疸，應小心監測患者情形。若出現肝功能異常的徵候時，應採取停藥和適當的處置。

7)**急性腎衰竭**(< 0.1%): 急性腎衰竭可能發生。應小心監測患者情形，如腎功能檢查。若出現腎衰竭徵候時，應採取停藥和適當的處置。

*關於發生頻率的資訊無法取得，因為這些不良反應是來自自發性的報告或在日本以外發生。

(2)其他不良反應：

頻率	≥5%	0.1%～<5%	<0.1%	頻率未知*
身體系統 過敏症 ^(註1)	發疹、皮疹、搔癢感	蕁麻疹等		光敏感、紅斑
心臟血管 ^(註2)		心悸、頻脈、潮紅、血壓上升、血壓降低、心律不整(包括心房顫動、上心室性頻脈、上心室性期外收縮、心室性期外收縮等)		
精神神經 ^(註2)	頭痛/頭重感	眩暈、失眠、麻木感	嗜睡、顫抖、肩膀肌肉僵硬、暈厥/暫時性意識喪失	
胃腸道		腹痛、噁心、嘔吐、食慾不振、下痢、胸悶、腹部膨脹感、味覺異常	口渴等	
血液		貧血、白血球減少	嗜伊紅血球增加等	
出血傾向		皮下出血、血尿等		
肝臟		AST(GOT)、ALT(GPT)、alkaline phosphatase (ALP)、LDH 等上升		
腎臟		BUN 上升、creatinine 上升、尿酸值上升、頻尿	排尿困難等	
其他		發汗、水腫、胸痛、血糖上升、耳鳴、倦怠感、結膜炎、發熱、脫髮	疼痛、肌痛及無力感	

註1) 發生上述徵候或症狀時，應停藥。

註2) 發生上述徵候或症狀時，應採取減量、停藥或其他適當的處置。

*關於發生頻率的資訊無法取得，因為這些不良反應是來自自發性的報告或在日本以外發生。

【貯 存 法】儲存於 30℃以下。

【使用期限】於外盒或標籤上標示之有效期限內使用

【包裝】Pletaal tablets 50：2~1000 錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝
Pletaal tablets 100：4~1000 錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝

本商標由日本大塚製藥株式會社授權台灣大塚製藥公司使用



台灣大塚製藥股份有限公司 中壢工廠
桃園市中壢區吉林路 15 號

IT0607