

抗血小板劑

本藥須由醫師處方使用

大塚普達®錠 50 毫克

Pletaal® tablets 50

大塚普達®錠 100 毫克

Pletaal® tablets 100

衛署藥製字第 044136 號

G-7348

衛署藥製字第 044124 號

G-7349

Pletaal (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：carboxymethylcellulose calcium, corn starch, hydroxypropyl methylcellulose 2910, magnesium stearate, microcrystalline cellulose。

Pletaal 錠 50 → 1 錠含有 cilostazol 50 mg，代碼：OG31。

Pletaal 錠 100 → 1 錠含有 cilostazol 100 mg，代碼：OG30。

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 (1H)-quinolinone

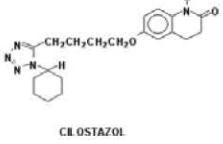
分子式：C20H27N3O2

分子量：369.46

熔點：158-162°C

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

構造式：



CILOSTAZOL

【臨床藥理】

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 (TXA₂) 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，但並沒有反彈(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 可抑制於狗大腸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KCl及前列腺素PGF_{2α}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。

• 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。

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(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，和用安慰劑治療的患者相比，較多接受 cilostazol 治療的患者有增加心室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 A₂ (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 PG₁ 或 adenosine 存在下，cilostazol 會增強對犬類血小板的抗凝集作用。

• Pletaal 對於間歇性跛行症效的作用機轉尚未完全明瞭。Pletaal 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。

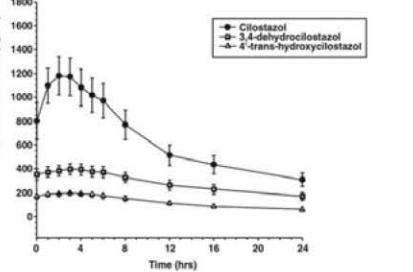
• 對服用 Pletaal 的病患檢測血脂質之影響。與安慰劑組比較，發現 12 週後，服用 Pletaal 100 mg 一天二次的病患的血中三酸甘油酯(triglycerides)降低 29.3 mg/dL (15%) 和高密度脂蛋白-膽固醇(HDL-cholesterol)增加 4.0 mg/dL ($\leq 10\%$)。

【藥物動力學】

Pletaal 可經口投與吸收。健康成人空腹口服 cilostazol 一次 100 mg，cilostazol 之血漿濃度很快地在口服後三小時達到最高濃度 763.9 ng/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， C_{max} 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 50 mg 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 C_{max} 上升 2.3 倍；AUC 上升 1.4 倍。絕對生物可用率則尚未知。

Cilostazol 係經由肝臟酵素 cytochrome P-450 廣泛地代謝，主要是由 CYP3A4 代謝，少部分是由 2D6、2C19 代謝，代謝產物大半由尿液排泄。口服後之 Pletaal 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)症狀患者有相似的藥物動力學。

下圖所示為 Pletaal 100 mg，一天二次多劑量投與，在穩定狀態呈現的 mean \pm 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-cilostazol (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 由血漿蛋白質中被 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 CYP 2D6、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 100 mg 後，血漿中所得分析物的 56% 為 cilostazol，15% 為 3,4-dehydro-cilostazol (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 Pletaal 100 mg 後，合併計算 cilostazol 之血漿濃度與健康人相似。(Cilostazol 的 C_{max} 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 Pletaal 100 mg，連續 8 天，顯示 cilostazol 的血漿濃度比健康人低(C_{max} 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(C_{max} 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

Pletaal 併用 aspirin 之短期投與(≤ 4 天)比 aspirin 或 Pletaal 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%。Pletaal 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 Pletaal 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，Pletaal 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 個病患併用 aspirin 和 cilostazol。Aspirin 療法最常用的劑量和平均投與期間是每天 75-81 mg，137 天(107 個病患)和每天 325 mg，54 天(85 個病患)。併服 cilostazol 和 aspirin 的病患出血副作用發生率比併服安慰劑和同等劑量 aspirin 的病患沒有明顯的增加。

2) Warfarin

參與 R-warfarin 代謝的

- 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(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：

請參閱病患用藥說明。

- 病患必須被告知：
 1) 在治療開始前，詳細閱讀 Pletaal 病患用藥說明。每次接受治療時，資訊可能已更改，應再閱讀 Pletaal 病患用藥說明。
 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 $\geq 30 \text{ mg/kg/day}$ 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，血緣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 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(去氫核醣核酸)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 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。因為對餵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、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 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 抑制剂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發復的臨床試驗中發現，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】)

Pletaal 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)	有出血情形時，可能增加出血傾向。	Pletaal 併用左列藥品時，與左列藥品併用時，可能增加出血傾向。
抗血小板凝集劑(如: aspirin, ticlopidine hydrochloride 及 clopidogrel sulfate)	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。	
血栓溶解劑(如: urokinase, alteplase)		
前列腺素PGE ₁ 及其衍生物(如: alprostadil, limaprost alfadex)		
藥物代謝酵素 CYP3A4 的抑制劑	併用左列藥品可能增強 Pletaal 的作用。	Pletaal 併用左列藥品或葡萄柚汁時，與左列藥品併用時，可能增強 Pletaal 的作用。
巨環類抗生素(如: erythromycin)	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。	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。
HIV protease 抑制劑(如: ritonavir)	服用本劑時不可併服葡萄柚汁。	服用本劑時不可併服葡萄柚汁。
Azole 類抗黴菌劑(如: itraconazole, miconazole)		
Cimetidine		
Diltiazem hydrochloride		
葡萄柚汁		
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。	併用左列藥品時，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。	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。

【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 50 mg 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 $\geq 3\%$ 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 50 mg 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 $\geq 2\%$)的副作用如下表所示。

其他發生率 $\geq 2\%$ 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，腹瀉，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 (50 mg 或 100 mg 一天二次)的病患最常發生的副作用(發生率 $\geq 2\%$)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) %
全身心			

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
噁氣	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，心房擴大，腦膜炎，腦膜增厚，心臟缺血，結節性心律不整，心室性低血壓，上心室性心搏過速，黑暈，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，胰島素抵抗，胃炎，胃腸炎，齒齦出血，黑暮症，消化性潰瘍，齒周膜膿腫，直腸出血，胃潰瘍，舌水腫。