

## 抗血小板劑

本藥須由醫師處方使用

大塚普達®口溶錠 50 毫克

衛署藥輸字第 025994 號

Pletaal® OD Tablets 50mg

大塚普達®口溶錠 100 毫克

衛署藥輸字第 025993 號

Pletaal® OD Tablets 100mg

## 【性狀】

## 1.製劑組成

商品名	主成分	賦形劑
Pletaal OD Tablets 50 mg 大塚普達口溶錠50毫克	每錠含cilostazol 50毫克	D-甘露醇，交聯聚維酮，結晶性纖維素，玉米澱粉，阿斯巴甜，預糊化澱粉及硬脂酸鋅。
Pletaal OD Tablets 100 mg 大塚普達口溶錠100毫克	每錠含cilostazol 100毫克	

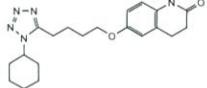
## 2.製劑性狀

商品名	性狀 (Description)	外觀	直徑 (mm)	厚度 (mm)	重量 (mg)	標記 (Code)
Pletaal OD Tablets 50 mg 大塚普達口溶錠50毫克	白色錠劑		7.0	3.0	約 125	-
Pletaal OD Tablets 100 mg 大塚普達口溶錠100毫克	白色有刻痕 錠劑		9.0	3.9	約 250	OG18

## 3.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)butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one  
分子式： $C_{20}H_{27}N_5O_2$   
分子量：369.46  
熔點：158-162°C  
性狀：Cilostazol 為白色至米白色結晶或結晶粉末。微溶於甲醇、乙醇(99.5%)和乙腈，幾乎不溶於水。

構造式：



## 【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塊有解離作用。
  - 對活化的人類血小板，cilostazol 可抑制 thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 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病人口服 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病人的發作次數。

## 3. 血管擴張作用

- Cilostazol 可緩慢的大腿動脈、中大腦動脈及腦底動脈被摘出後，因 KCl 及前列醇素 PGF<sub>2α</sub> 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病人足關節部、腓腹部的組織血流量，更從 thermographic study 觀察出病人四肢皮膚溫度的上升，皮膚血流量增加。
- 經 xenon-吸入法可確認 cilostazol 可增加缺血性腦血管障礙病人的腦血流量。

## 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 (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。在投與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。
- 病人接受 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 位病人用 Holter 監測器評估的結果顯示，和

用安慰劑治療的病人相比，較多接受 cilostazol 治療的病人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 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 引起之血小板凝集。
- 在血管內皮細胞或前列腺素 PGE<sub>1</sub> 存在下，cilostazol 會增強對人類血小板的抗凝集作用。
- 在前列腺素 PG<sub>1</sub> 或 adenosine 存在下，cilostazol 會增強對犬類血小板的抗凝集作用。
- Pletaal 對於間歇性跛行症療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。
- 對投與 Pletaal 的病人檢測血脂質之影響。與安慰劑組比較，發現 12 週後，投與 Pletaal 100 mg 一天二次的病人的血中三酰甘油 (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 ( $\geq 10\%$ )。

## 【藥物動力學】

## 1. 血漿濃度

(1)健康男性在空腹時口服單一劑量 Pletaal OD Tablets 100mg 後，其血漿 cilostazol 濃度曲線及藥物動力學參數如圖 1 及表 1 所示。圖 1. 口服單一劑量 Pletaal OD Tablets 100mg 後 cilostazol 之血漿濃度與時間關係圖

表 1. 口服單一劑量 Pletaal OD Tablets 100mg 後 cilostazol 之藥物動力學參數

Dosing Method	$t_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-6hr}$ (ng·hr/mL)
Administration Without Water (n=20)	3.65 ± 1.53	587.33 ± 174.93	10.13 ± 4.73	7,134 ± 2,039
Administration With Water (n=18)	3.50 ± 1.04	515.45 ± 152.73	13.46 ± 6.90	8,344 ± 2,843

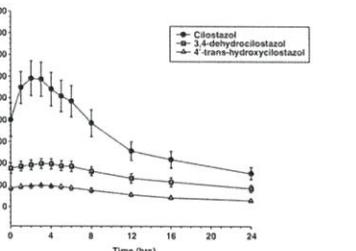
\*投與本劑時搭配水或者不搭配水是在不同受試者身上執行。(Mean±SD)

- (2) 健康成人男性在空腹時口服單一劑量 cilostazol 100mg 後發現有兩個具活性之代謝物：OPC-13015 (dehydrated metabolite) 及 OPC-13213 (hydroxylated metabolite)。

- (3) 比較健康成人男性在飯後及空腹時口服單一劑量 cilostazol 50mg 的體內藥物動力學，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。

- (4) 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) 症病人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±SEM 血漿濃度與時間關係圖：



## 2. 代謝酵素

Cilostazol 係經由肝臟酵素 Cytochrome P-450 廣泛地代謝，主要是由 CYP3A4 代謝，少部分由 CYP2D6 和 CYP2C19 代謝 (體外)。其主要活性代謝物 OPC-13015 再經由何種酵素代謝，則仍未知。

## 3. 蛋白質結合率

Cilostazol 的蛋白質結合率達 95% 以上，主要為白蛋白結合。

活性之代謝物 OPC-13015: 97.4%。

活性之代謝物 OPC-13213: 53.7%。

輕度肝功能不全並不影響蛋白質結合。

在腎功能不全的病人，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。

## 4. 代謝和排泄

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 (OPC-13015) (其活性為 cilostazol 之 4-7 倍)，4% 為 4'-trans-hydroxy-cilostazol (OPC-13213) (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。

Cilostazol 及其活性代謝物之排泄半衰期約 11-13 小時。

目前沒有明顯證據顯示 cilostazol 會誘導肝臟微酵素。

## 5. 腎功能不全病人的藥物動力學 (日本人以外之數據)

重度腎功能不全病人，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病人中，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。對洗腎病人的影響尚未被研究，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。

## 6. 肝功能不全病人的藥物動力學 (日本人以外之數據)

在輕度 (N=10) 及中度 (N=2) 肝功能不全的病人，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%)。重度肝功能不全的病人尚未被研究。

## 7. 藥物交互作用 (日本人以外之數據)

參與 R-Warfarin 代謝的肝細胞色素異醇素有 CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19，而參與 S-Warfarin 代謝的則是 CYP2C9。

Cilostazol 100mg 併用 warfarin 單一劑量 25 mg 後，cilostazol 不會抑制 R- 和 S-Warfarin 的代謝作用 (PT、aPTT、流血時間或血小板凝集)。但 warfarin 和 Pletaal 多劑

量併用時，對藥動學和藥效學的影響則尚未知。

## 2. Erythromycin

Erythromycin 是一種中強度的 CYP3A4 抑制劑。Erythromycin 500 mg (1 天 3 次) 連續投與 7 天後，併服單一劑量 cilostazol 100 mg，比 cilostazol 單獨投與時，增加 cilostazol 之  $C_{max}$  47% 和 AUC 87%。Erythromycin 因抑制 cilostazol 的代謝而使 4'-trans-hydroxy-cilostazol 之 AUC 增加 141%。其他巨環類抗生素 (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。

## 3. Ketoconazole

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  $C_{max}$  94% 及 AUC 129%。其他強效 CYP3A4 抑制劑如 itraconazole、fluconazole、miconazole、fluvoxamine、fluoxetine、nefazodone 和 sertraline 預期可能會有相似的作用。

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，強心劑組病人的存活率低於安慰劑組病人。此外，非鬱性心衰竭病人長期使用包含本劑在內的 PDE III 抑制剂的預後情形尚未確立。

(5)因為 Pletaal 口溶錠會在口腔中崩散，但並不經由口腔黏膜吸收，故應以唾液或水吞服本藥。(請參照 12 使用上的注意事項)

(6)本品含阿斯巴甜(aspartame)賦形劑，苯酮尿症病人(Phenylketonuria)不宜使用。

(7)Cilostazol 可能會誘導心搏過速、心悸、頻脈性心律不整或低血壓。與 Cilostazol 相關的心跳增加每分鐘大約是 5-7 次。有缺血性心臟病病史的病人可能會有加重心絞痛或心肌梗塞的風險。

(8)乙狀心室間隔(sigmoid shaped interventricular septum)病人曾有左心室流出管阻塞(Left Ventricular Outflow Tract Obstruction)的報告。在開始投與 cilostazol 之後，應監測病人是否出現新的收縮期心雜音或是心臟症狀的發展。

(9)Pletaal 對抑制血小板凝集作用是可逆的。Pletaal 尚未在有凝血疾病(haemostatic disorders)或活動病理性出血(active pathologic bleeding)的病人進行研究。避免使用 Pletaal 在這類病人。

(10)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。須定期監測血小板和白血球數量。

### 3.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 具有血小板凝集的抑制作用，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。
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 <sub>1</sub> 及其衍生物(如: Alprostadil, Limaprost alfadex)		
藥物代謝酵素 CYP3A4 的抑制劑(如: Erythromycin)	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，cilostazol 的血中濃度會上升。
HIV protease 抑制劑(如: Ritonavir)		
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。	Pletaal 併用左列藥品代謝酵素 CYP2C19 的抑制劑時，cilostazol 的血中濃度會上升。

### 4.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，評估其不良反應發生情形，在 2274 位病人中，1301 位投與 Pletaal 50mg 或 100 mg 一天二次，127 天；973 位投與安慰劑，134 天。結果如下：

唯一導致 ≥3% 投與 Pletaal 50 mg 或 100 mg 一天二次病人停藥的不良反應是頭痛，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%。其他常引起停藥的不良反應有心悸、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%。

投與 Pletaal 50 mg 或 100 mg 一天二次的病人最常發生(頻率 ≥2%)的不良反應如下表所示。

投與 Pletaal(PLT)50mg 或 100 mg 一天二次的病人最常發生的不良反應(即相較於投與安慰劑，一天投與兩次 Pletaal 100mg 的病人，發生率至少 2% 且發生頻率 ≥2% 的不良反應。)

不良反應	安慰劑(N=973)	PLT 50mg 一天二次(N=303)	PLT 100mg 一天二次(N=998)
頭痛	14%	27%	34%
腹瀉	7%	12%	19%
糞便異常	4%	12%	15%
心悸	1%	5%	10%
頭暈	6%	9%	10%
咽炎	7%	7%	10%
感染	8%	14%	10%
末梢水腫	4%	9%	7%
鼻炎	5%	12%	7%
消化不良	4%	6%	6%
腹痛	3%	4%	5%
心搏過速	1%	4%	4%

在一天投與兩次 Pletaal 50mg 或 100 mg 的 8 個臨床試驗所觀察到發生率小於 2% 的不良反應以及相較於投與安慰劑一天投與兩次 Pletaal 100mg 所觀察到較高發生頻率的不良反應，列舉如下：

**全身性：**發燒，全身水腫，不適。  
**心血管：**心房纖維顫動，心衰竭，心肌梗塞，結性心律不整，上心室性心搏過速，心室性期外收縮，心室性心搏過速。

**消化道：**厭食，黑糞症。  
**血液和淋巴管：**貧血。  
**代謝和營養：**肌酸酐增加，高尿酸血症。

**神經：**失眠。  
**呼吸道：**鼻出血。  
**皮膚和其他：**尋麻疹。  
**特殊感覺：**結膜炎，視網膜出血，耳鳴。

**泌尿生殖器：**頻尿。  
**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**  
再生不良性貧血，顆粒性白血球減少症(granulocytopenia)，全血球減少症(pancytopenia)，出血傾向。

**心臟疾患**  
有心臟疾患(如完全性房室傳導阻滯、心衰竭和心搏徐緩)的病人，發生 Torsade de pointes 和 QTc 波間隔延長(QTc prolongation)，心絞痛。

**胃腸道疾患**  
胃腸出血，嘔吐，脹氣，噁心。

**全身性反應與投藥部位反應**  
痛，胸痛，熱潮紅。

**肝膽疾患**  
肝功能異常，黃疸。

**免疫系統疾患**  
過敏性反應，血管水腫，過敏。

**檢查**  
血糖升高，血中尿酸升高，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，硬腦膜外血腫和硬腦膜下血腫。

**腎臟及泌尿系統**

**血尿。**

**呼吸道、胸部及縱膈疾患**

**肺出血**，間質性肺炎。

**皮膚及皮下組織疾患**

皮下出血，搔癢，皮疹包括史帝文氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)，藥疹，出疹。

**血管疾患**

亞急性支架栓塞，高血壓。

**(2)無法耐受 aspirin 且屬非心因性栓塞之腦梗塞病人，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病人中，有 137 位(26.3%)病人發生藥物不良反應，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病人中，有 239 位(22.2%)病人發生藥物不良反應，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病人中，有 702 位(52.5%)病人發生藥物不良反應，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**所列為 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、意識障礙及半身麻痺)，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(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，應小心監測病人情形。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，應小心監測病人情形。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，並採取投與剖腹皮質賀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，應小心監測病人情形。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。應小心監測病人情形，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 身體系統 <sup>(1)</sup>	≥5%	0.1% ~ <5%	<0.1%	頻率未知*
心臟血管 <sup>(2)</sup>		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)		
精神系統 <sup>(3,4)</sup>	頭痛/頭重感	眩暈、失眠、麻木感	嗜睡、顫抖、局動 肌肉僵硬、量厥/ 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。

### 5.併用其他抗血小板凝集劑(Antiplatelet agents)

(1)對因手術或疾病狀態而有出血傾向的病人應小心使用。在停用 Pletaal 96 小時內，血小板的凝聚性會回到正常。對於併服 Pletaal 及其他抗血小板凝集劑的病人或有血小板過低症(thrombocytopenia)的病人，必須特別小心。

(2)有關 cilostazol 併用 clopidogrel(治療罹患周邊動脈疾病的病人)的有效性或安全性的資料是有限的。雖然不能確定在同時投與 cilostazol 及 clopidogrel 時間對出血時間是否有相乘作用，建議 cilostazol 併用 clopidogrel 時應檢查出血時間。

### 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，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外炎。

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 抑制剂和/or 血管擴張劑，也有類似的損害報告。