

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПЛЕСТАЗОЛ

Состав: действующее вещество: цилостазол; 1 таблетка содержит цилостазола 50 мг или 100 мг; **вспомогательные вещества:** крахмал кукурузный, гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кальция кармеллоза.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки по 50 мг: таблетки плоскоцилиндрической формы с фаской, белого или почти белого цвета; таблетки по 100 мг: таблетки плоскоцилиндрической формы с фаской и риской, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Антитромботические средства. Антиагреганты.

Код АТХ B01A C23.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Цилостазол является ингибитором агрегации тромбоцитов. Препарат улучшает способность переносить физические нагрузки, которую оценивают по абсолютной дистанции при перемежающейся хромоте (или максимальной дистанции ходьбы (МДХ)) и начальной дистанции перемежающейся хромоты (или безболезненной дистанции ходьбы (БДХ)) в тестировании на беговой дорожке. По результатам исследований при разных нагрузках было установлено значительное абсолютное улучшение на 42 метра максимальной дистанции ходьбы (МДХ) в сравнении с плацебо. Это соответствует относительному улучшению 100 % по сравнению с плацебо. Данный эффект был несколько слабее у больных сахарным диабетом. Цилостазол имеет вазодилататорный эффект, который был подтвержден при измерении кровотока нижних конечностей с помощью тензометрической плетизмографии. Цилостазол также ингибирует пролиферацию клеток гладких мышц и ингибирует реакцию высвобождения тромбоцитов тромбоцитарного фактора роста и PF-4 в тромбоцитах человека. Исследования продемонстрировали, что цилостазол вызывает обратимое угнетение агрегации тромбоцитов. Ингибирование эффективно против ряда агрегантов (включая арахидоновую кислоту, коллаген, АДФ и адреналин), у пациентов ингибирование длится до 12 часов, и по завершению приема цилостазола восстановление агрегации проходило в пределах 48-96 часов, без эффекта рикошета (гиперагрегации). Также установлено влияние цилостазола на липиды, циркулирующие в плазме крови. Прием препарата снижает уровень триглицеридов и повышает уровень HDL-холестерола. Длительное применение препарата не вызывало увеличения уровня летальности среди пациентов в сравнении с плацебо.

Фармакокинетика. При регулярном приеме цилостазола в дозе 100 мг дважды в сутки у пациентов с заболеваниями периферических сосудов стабильное состояние достигается в течение 4 дней. Стах цилостазола и его первичных метаболитов повышается менее пропорционально с повышением дозы. Тем не менее АUC цилостазола и его метаболитов увеличивается приблизительно пропорционально дозированию. Явный период полувыведения цилостазола составляет 10,5 часа. Существует два главных метаболита- дегидроцилостазол и 4'-транс-гидроксицилостазол, которые имеют близкие показатели полувыведения. Дегидрометаболит имеет в 4-7 раз более высокую антитромботическую активность чем исходное вещество, а 4'-транс-гидрокси-метаболит - 1/5 от активности цилостазола.

Концентрации в плазме крови (полученные с помощью AUC) дегидро- и 4'-транс-гидрокси-метаболитов приблизительно составляют 41 % и 12 % от концентрации цилостазола соответственно. Цилостазол выводится преимущественно с помощью метаболизма и дальнейшего выведения его метаболитов с мочой. Первичные изоферменты цитохрома P450, которые принимают участие в его метаболизме, – CYP3A4, в меньшей степени – CYP2C19 и в еще меньшей степени – CYP1A2. Главный путь выведения – с мочой (74 %), остаточные количества выделяются с калом. Незначительные количества неизмененного цилостазола выделяются с мочой, и менее 2 % его дозы выделяется в виде дегидроцилостазола. Приблизительно 30 % начальной дозы выделяется с мочой как 4'-транс-гидрокси-метаболит. Остаточное количество выделяется как сумма метаболитов, ни один из которых не превышает 5 % от общего количества. Цилостазол связывается с белками на 95-98 %, преимущественно с альбумином. Дегидромета-болит и 4'-транс-гидрокси-метаболит связываются с белками на 97,4 % и 66 % соответственно. Отсутствуют данные относительно способности цилостазола индуцировать микросомальные ферменты печени. Фармакокинетика цилостазола и его метаболитов не зависела в значительной степени от возраста или пола пациентов 50-80 лет. У лиц с тяжелой почечной недостаточностью свободная фракция цилостазола была на 27 % выше, а Cmax и AUC были соответственно на 29 % и 39 % ниже, чем у лиц с нормальной функцией почек. Cmax и AUC дегидрометаболического метаболита были соответственно на 41 % и 47 % ниже у пациентов с тяжелыми нарушениями почек в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Cmax и AUC 4'-транс-гидроксицилостазола были на 173 % и 209 % выше у лиц с тяжелой почечной недостаточностью. Нет данных относительно пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью. Клинические характеристики.

Показания. Для увеличения максимальной безболезненной дистанции ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой, которые не имеют боли в состоянии покоя и признаков некроза периферических тканей (заболевания периферических артерий, стадия II по Фонтейну). Применять как терапию второй линии для пациентов, у которых изменение образа жизни (включая отказ от курения и контролируемые программы занятий спортом) и другие соответствующие меры не привели к значительному ослаблению симптомов перемежающейся хромоты.

Противопоказания. Известная гиперчувствительность к цилостазолу или к любому компоненту лекарственного средства, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина \leq 25 мл/мин), умеренная или тяжелая печеночная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, беременность, любая известная склонность к кровотечению (например, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавний геморрагический инсульт (до 6 месяцев), пролиферативная форма диабетической ретинопатии, слабо контролируемая гипертензия). Противопоказано пациентам с желудочковой тахикардией, желудочковой фибрилляцией или мультилокулярной желудочковой эктопией, которые проходили или не проходили соответствующую терапию; пациентам с удлинением интервала QT; тяжелой тахикардией; нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев или коронарное вмешательство в течение последних 6 месяцев; одновременное лечение двумя или более дополнительными антитромбоцитарными средствами или антикоагулянтами (например ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, гепарин, варфарин, аценокумарол, дабигатран, ривароксабан или апиксабан).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Антитромботические средства. Цилостазол является ингибитором фосфодиэстеразы III с антитромботической активностью. Его применение здоровым лицам в дозе 150 мг в течение 5 дней не приводило к удлинению времени кровотечения. Ацетилсалициловая кислота (АСК). Совместное применение с АСК в течение короткого

времени (до 4 дней) было связано с повышением на 23-25 % угнетения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в сравнении с приемом только АСК. Не наблюдалось очевидных тенденций к увеличению уровня геморрагических побочных эффектов у пациентов, которые принимали аспирин и цилостазол, сравнительно с пациентами, которые принимали плацебо и эквивалентные дозы АСК. Клопидогрель и другие антитромботические средства. Совместный прием цилостазола и клопидогреля не влиял на количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ) или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Все здоровые участники исследований имели удлиненное время кровотечения при приеме клопидогреля в монотерапии и в совместном применении с цилостазолом, что не приводило к значительному суммарному влиянию на время кровотечения. Тем не менее, нужно соблюдать осторожность при комбинированном применении цилостазола с любыми антитромботическими средствами. Необходимо рассмотреть возможность периодического мониторинга времени кровотечения. Особое внимание необходимо уделять пациентам, которые получают многокомпонентную антитромботическую терапию. Пероральные антикоагулянты (например варфарин). При однократном приеме не было обнаружено угнетение метаболизма варфарина или влияние на параметры коагуляции (ПВ, АЧТВ, время кровотечения). Тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность пациентам, которые принимают цилостазол с любым антикоагуляционным средством, и проводить периодический мониторинг для минимизации возможности кровотечения. Ингибиторы цитохрома P450 (CYP). Цилостазол в значительной мере метаболизируется ферментами CYP, особенно CYP3A4 и CYP2C19, и в меньшей мере – CYP1A2. Дегидрометаболит, который имеет антитромботическую активность в 4-7 раз выше, чем цилостазол, вероятно, образуется главным образом под действием CYP3A4. 4'-транс-гидрокси метаболит, с активностью 1/5 от цилостазола, вероятно, образуется с помощью CYP2C19. Таким образом, средства, которые подавляют CYP3A4 (например некоторые макролиды, азоловые противогрибковые средства, ингибиторы протеаз) или CYP2C19 (например ингибиторы протонного насоса), повышают общую фармакологическую активность на 32 % и 42 % соответственно и могут усиливать побочные эффекты цилостазола. Может быть необходимым снижение дозы цилостазола до 50 мг дважды в сутки в зависимости от индивидуальной эффективности и переносимости. Прием 100 мг цилостазола на 7-й день применения эритромицина (умеренный ингибитор CYP3A4) 500 мг 3 раза в сутки приводило к повышению AUC цилостазола до 74 %, которое сопровождалось снижением на 24 % AUC его дегидрометаболита, но с заметным повышением AUC 4'-транс-гидрокси метаболита. Совместный прием однократных доз кетоконазола (сильный ингибитор CYP3A4) 400 мг и цилостазола 100 мг приводило к повышению AUC цилостазола на 117 %, которое сопровождалось снижением на 15 % AUC дегидрометаболита и повышением на 87 % AUC 4'-транс-гидрокси метаболита, что в общем повышало общую фармакологическую активность на 32 % в сравнении с монотерапией цилостазолом. Применение 100 мг цилостазола дважды в сутки с дилтиаземом (ингибитор CYP3A4) 180 мг 1 раз в сутки приводило к повышению AUC цилостазола на 44 %. Совместный прием не влиял на экспозицию дегидрометаболита, но повышал AUC 4'- транс-гидрокси метаболита на 40 %. У пациентов совместный прием с дилтиаземом приводил к повышению AUC цилостазола на 53 %. Прием однократной дозы 100 мг цилостазола с 240 мл грейпфрутового сока (ингибитор кишечного CYP3A4) не оказывал заметного эффекта на фармакокинетику цилостазола. Однократный прием 100 мг цилостазола на 7-й день применения омепразола (ингибитор CYP2C19) 40 мг 1 раз в сутки повышал AUC цилостазола до 26 %, что сопровождалось повышением на 69 % AUC дегидрометаболита и снижением на 31 % AUC 4'-транс-гидрокси метаболита, что в итоге повышало общую фармакологическую активность на 42 % в сравнении с монотерапией цилостазолом. Субстраты фермента цитохром P 450. Было отмечено повышение цилостазолом AUC ловастатина (чувствительный субстрат CYP3A4) и его β-гидроксикислоты до 70 %. Необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме цилостазола с субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например цизаприд, галофантрин, пимозид, производные

спорыньи). Необходима осторожность в случае совместного приема с симвастатином. Индукторы фермента цитохром Р 450. Влияние индукторов СYP3A4 и СYP2C19 (таких как карбамазепин, фенитоин, рифампицин и препараты зверобоя) на фармакокинетику цилостазола не было исследовано. Теоретически антитромботическое действие может изменяться, поэтому необходимо проводить мониторинг в случае применения цилостазола с индукторами Р 450. Во время исследований табакокурение (которое индуцирует СYP1A2) снижало концентрацию цилостазола в плазме крови на 18 %.

Особенности применения. Пациентов необходимо предупредить о необходимости обращения к врачу в случаях возникновения кровотечений или синяков во время терапии. В случае возникновения глазных кровотечений прием цилостазола необходимо прекратить. Так как лекарственное средство способно угнетать агрегацию тромбоцитов, повышается риск кровотечений во время хирургических вмешательств (включая незначительные вмешательства, например удаление зуба). Если пациенту необходимо провести хирургическое вмешательство и антиагрегационный эффект является нежелательным, прием цилостазола нужно прекратить за 5 дней до операции. Поступали единичные сообщения о гематологических отклонениях, включая тромбоцито-пению, лейкопению, агранулоцитоз, панцитопению и апластическую анемию. Большинство пациентов выздоравливали после прекращения приема цилостазола. Тем не менее, несколько случаев панцитопении и апластической анемии имели летальный исход. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о любых признаках, которые могут свидетельствовать о раннем развитии патологических изменений крови, таких как гипертермия и боль в горле. Необходимо провести полный анализ крови, если есть подозрения на инфекцию или имеют место любые другие клинические признаки патологических изменений крови. Прием цилостазола нужно прекратить, если имеются клинические или лабораторные доказательства патологических изменений крови. Необходима осторожность при совместном применении цилостазола с ингибиторами или индукторами СYP 3A4, СYP 2C19 или субстратами СYP 3A4. Необходимо с осторожностью назначать лекарственное средство пациентам с предсердной или желудочковой эктопией, фибрилляцией или трепетанием предсердий. Необходима осторожность при совместном приеме цилостазола с любыми другими средствами, которые могут снижать артериальное давление, поскольку существует риск аддитивного гипотензивного эффекта с рефлекторной тахикардией. Следует соблюдать осторожность при назначении цилостазола с любыми другими антитромботическими средствами. Эффект торможения приступа инсульта, который проявляет данный препарат, не исследовался при асимптоматическом ишемическом инсульте.

Применение в период беременности или кормления грудью. Отсутствуют подтвержденные данные по применению цилостазола беременным, потенциальный риск неизвестен. Лекарственное средство не применять беременным. Цилостазол может проникать в грудное молоко, точные данные отсутствуют. Учитывая возможное негативное влияние на новорожденных, применение лекарственного средства в период кормления грудью не рекомендуется.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Следует соблюдать осторожность, поскольку при приеме лекарственного средства возможно головокружение.

Способ применения и дозы. Рекомендованная доза лекарственного средства- по 100 мг 2 раза в сутки. Таблетки принимать за 30 минут до приема пищи или через 2 часа после приема еды утром и вечером. Прием лекарственного средства во время еды может повышать его максимальные концентрации в плазме крови, что увеличивает риск побочных реакций. Значительное улучшение состояния пациентов наблюдается после приема препарата в течение 16-24 недель, иногда улучшение отмечали уже после 4-12 недель терапии. Если в течение 6

месяцев лечение не было эффективным, врач должен назначить другую терапию. Уменьшение дозы до 50 мг дважды в сутки рекомендуется для пациентов, получающих препараты, которые сильно ингибируют CYP3A4, например, некоторые макролиды, азольные фунгициды, ингибиторы протеазы, или препараты, которые сильно ингибируют CYP2C19, например омепразол (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациенты с почечной недостаточностью. Для пациентов с клиренсом креатинина > 25 мл/мин специальная коррекция дозы препарата не нужна. Цилостазол противопоказан пациентам с клиренсом креатинина ≤ 25 мл/мин. Пациенты с печеночной недостаточностью. Для пациентов с легкой формой заболевания печени специальная коррекция дозы не нужна. Отсутствуют данные относительно пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью. Поскольку цилостазол активно метаболизируется ферментами печени, он противопоказан пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью. Пациенты пожилого возраста. Нет необходимости в коррекции дозы для данной категории пациентов.

Дети. Лекарственное средство не рекомендуется назначать детям из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности применения.

Передозировка. Информация по острой передозировке ограничена. Возможны сильная головная боль, диарея, тахикардия и сердечные аритмии. За пациентами необходимо наблюдать и проводить поддерживающую терапию. Необходимо опорожнение желудка с помощью индукции рвоты или промывания.

Побочные реакции. При применении цилостазола иногда могут возникнуть нежелательные эффекты, которые перечислено ниже. Со стороны кровеносной и лимфатической систем: синяки; анемия; удлиненное время кровотечения, тромбоцитоз; единичные – склонность к кровотечению, тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, апластическая анемия. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции. Со стороны пищеварительной системы и метаболизма: отек (периферический или отек лица); гипергликемия, сахарный диабет; анорексия. Со стороны психической системы: тревожность. Со стороны нервной системы: головная боль; головокружение; бессонница, необычные сновидения; парез, гипестезия. Со стороны органов зрения: конъюнктивит. Со стороны органов слуха: шум в ушах. Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, тахикардия, стенокардия, аритмия, желудочковые экстрасистолы; инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия, обморок, глазные кровоизлияния, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, неопределенные кровотечения, ортостатическая гипотензия; приливы, гипертензия, гипотензия, мозговые кровоизлияния, легочные кровоизлияния, мышечные кровоизлияния, кровоизлияния в дыхательных путях, подкожные кровоизлияния. Со стороны дыхательных путей: ринит, фарингит; диспноэ, пневмония, кашель; интерстициальная пневмония. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, нарушение испражнения; тошнота, рвота, диспепсия, метеоризм, боль в животе; гастрит. Со стороны гепатобилиарной системы: гепатит, нарушение функции печени, желтуха. Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд; экзема, синдром Стивенса- Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница. Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: миалгия. Со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность, нарушение функции почек; гематурия, поллакиурия. Общие расстройства: боль в груди, астения; озноб, гипертермия, недомогание, боль. Лабораторные исследования: повышение уровней мочевой кислоты, мочевины в крови, креатинина. Учащение случаев сердцебиения и периферических отеков наблюдалось, если цилостазол применять совместно с другими вазодилататорами, которые могут вызывать рефлекторную тахикардию, например с

дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере; по 3 или 6 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД». Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности. 04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua. *Дата последнего пересмотра.* 11.01.2019

