

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПЛЕСТАЗОЛ

Склад: діюча речовина: цилостазол; 1 таблетка містить цилостазолу 50 мг або 100 мг; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, кальцію кармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 50 мг: таблетки плоскоциліндричної форми з фаскою, білого або майже білого кольору; таблетки по 100 мг: таблетки плоскоциліндричної форми з фаскою та рискою, білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти.

Код АТХ B01A C23.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цилостазол є інгібітором агрегації тромбоцитів. Препарат покращує здатність переносити фізичні навантаження, яку оцінюють за абсолютною дистанцією при переміжній кульгавості (або максимальною дистанцією ходьби (МДХ)) та початковою дистанцією переміжної кульгавості (або безболісною дистанцією ходьби (БДХ)) у тестуванні на біговій доріжці. За результатами досліджень при різних навантаженнях було встановлено значне абсолютне покращення на 42 метри максимальної дистанції ходьби (МДХ) порівняно з плацебо. Це відповідає відносному покращенню 100 % від плацебо. Цей ефект був дещо нижчим у хворих на цукровий діабет. Цилостазол має вазодилататорний ефект, що було підтверджено вимірюванням кровотоку нижніх кінцівок за допомогою тензометричної плетизмографії. Цилостазол також інгібує проліферацію клітин гладких м'язів та інгібує реакцію вивільнення тромбоцитів тромбоцитарного фактора росту та PF-4 у тромбоцитах людини. Дослідження продемонстрували, що цилостазол спричиняє зворотне пригнічення агрегації тромбоцитів. Інгібування ефективно проти ряду агрегантів (включаючи арахідонову кислоту, колаген, АДФ та адреналін), у пацієнтів інгібування триває до 12 годин, а після завершення прийому цилостазолу відновлення агрегації проходило у межах 48-96 годин, без ефекту рикошету (гіперагрегації). Також встановлено вплив цилостазолу на ліпіди, які циркулюють в плазмі крові. Прийом препарату знижує рівень тригліцеридів та підвищує рівень HDL-холестеролу. Тривале застосування препарату не спричиняло збільшення рівня летальності серед пацієнтів порівняно з плацебо.

Фармакокінетика. При регулярному прийомі цилостазолу у дозі 100 мг двічі на добу у пацієнтів із захворюваннями периферичних судин стабільний стан досягається протягом 4 днів. Стах цилостазолу та його первинних метаболітів підвищується менш пропорційно з підвищенням дози. Проте AUC цилостазолу та його метаболітів збільшується приблизно пропорційно до дозування. Явний

період напіввиведення цилостазолу складає 10,5 години. Існує два головних метаболіти – дегідроцилостазол та 4'-транс-гідроксицилостазол, що мають близькі показники напіввиведення. Дегідрометаболіт має в 4-7 разів вищу антитромботичну активність, ніж початкова речовина, а 4'-транс-гідроксиметаболіт – 1/5 від активності цилостазолу. Концентрації у плазмі крові (отримані за допомогою AUC) дегідро- та 4'-транс-гідроксиметаболітів приблизно становлять 41 % та 12 % від концентрації цилостазолу відповідно. Цилостазол виводиться переважно за допомогою метаболізму та подальшого виведення його метаболітів із сечею. Первинні ізоферменти цитохрому P450, які беруть участь у його метаболізмі, – CYP3A4, меншою мірою – CYP2C19 та ще меншою мірою – CYP1A2. Головний шлях виведення – із сечею (74 %), залишкові кількості виділяються з калом. Незначні кількості незміненого цилостазолу виділяються з сечею, а менш ніж 2 % його дози виділяється у вигляді дегідроцилостазолу. Приблизно 30 % від початкової дози виділяється з сечею як 4'-транс-гідроксиметаболіт. Залишкова кількість виділяється як сума метаболітів, жоден з яких не перевищує 5 % від загальної кількості. Цилостазол зв'язується з білками на 95-98 %, переважно з альбуміном. Дегідрометаболіт та 4'-транс-гідроксиметаболіт зв'язуються з білками на 97,4 % та 66 % відповідно. Немає підтвердження здатності цилостазолу індукувати мікросомальні ферменти печінки. Фармакокінетика цилостазолу та його метаболітів не залежала значною мірою від віку або статі пацієнтів 50-80 років. В осіб із тяжкою нирковою недостатністю вільна фракція цилостазолу була на 27 % вищою, а C_{max} та AUC були відповідно на 29 % та 39 % нижчими, ніж в осіб з нормальною функцією нирок. C_{max} та AUC дегідрометаболіту були відповідно на 41 % та 47 % нижчими у пацієнтів з тяжкими порушеннями нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. C_{max} та AUC 4'-транс-гідроксицилостазолу були на 173 % та 209 % вищими в осіб із тяжкою нирковою недостатністю. Немає даних щодо пацієнтів з помірною та тяжкою печінковою недостатністю. Клінічні характеристики.

Показання. Для збільшення максимальної безболісної дистанції ходьби у пацієнтів з переміжною кульгавістю, які не мають болей у стані спокою та ознак некрозу периферичних тканин (захворювання периферичних артерій, стадія II за Фонтейном). Застосовувати як терапію другої лінії для пацієнтів, у яких зміна стилю життя (включаючи відмову від куріння та контрольовані програми занять спортом) та інші відповідні заходи не призвели до значного послаблення симптомів переміжної кульгавості.

Протипоказання. Відома гіперчутливість до цилостазолу або до будь-якого компонента лікарського засобу, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну \leq 25 мл/хв), помірна або тяжка печінкова недостатність, застійна серцева недостатність, вагітність, будь-яка відома схильність до кровотечі (наприклад, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення, нещодавній геморагічний інсульт (до 6 місяців), проліферативна форма діабетичної ретинопатії, слабо контрольована гіпертензія). Протипоказано пацієнтам зі шлуночковою тахікардією, шлуночковою фібриляцією або мультилокулярною шлуночковою ектопією, що проходили або не проходили відповідну терапію; пацієнтам з подовженням інтервалу QT; тяжка тахіаритмія; нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда протягом останніх 6 місяців або коронарне втручання протягом останніх 6 місяців; одночасне лікування двома

або більше додатковими антитромбоцитарними засобами або антикоагулянтами (наприклад ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, гепарин, варфарин, аценокумарол, дабігатран, ривароксабан або апіксабан).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антитромботичні засоби. Цилостазол є інгібітором фосфодіестерази III з антитромбоцитарною активністю. Його застосування здоровим особам у дозуванні 150 мг протягом 5 днів не призводило до подовження часу кровотечі. Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Сумісне застосування з АСК протягом короткого часу (до 4 днів) було пов'язане з підвищенням на 23-25 % пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з прийомом тільки АСК. Не спостерігалося очевидних тенденцій до збільшення рівня геморагічних побічних ефектів у пацієнтів, які приймали аспірин та цилостазол, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо та еквівалентні дози АСК. Клопідогрель та інші антитромбоцитарні засоби. Сумісний прийом цилостазолу та клопідогрелю не впливав на кількість тромбоцитів, протромбіновий час (ПЧ) або активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ). Усі здорові учасники досліджень мали подовжений час кровотечі при прийомі клопідогрелю у монотерапії та сумісному застосуванні з цилостазолом, що не призводило до значного сумарного впливу на час кровотечі. Проте слід дотримуватися обережності при комбінованому застосуванні цилостазолу з будь-якими антитромботичними засобами. Слід розглянути можливість періодичного моніторингу часу кровотечі. Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам, які отримують багатоскладову антитромботичну терапію. Пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин). При однократному прийомі не було виявлено пригнічення метаболізму варфарину або впливу на параметри коагуляції (ПЧ, АЧТЧ, час кровотечі). Проте рекомендовано дотримуватися обережності пацієнтам, які приймають цилостазол з будь-яким антикоагуляційним засобом, та проводити періодичний моніторинг для мінімізації можливості кровотечі. Інгібітори цитохрому Р450 (СYP). Цилостазол значною мірою метаболізується ферментами СYP, особливо СYP3A4 та СYP2C19, і меншою мірою – СYP1A2. Дегідрометаболіт, який має антитромбоцитарну активність у 4-7 разів вищу, ніж цилостазол, імовірно, утворюється головним чином під дією СYP3A4. 4'-транс-гідроксиметаболіт, з активністю 1/5 від цилостазолу, імовірно, утворюється за допомогою СYP2C19. Таким чином, засоби, що пригнічують СYP3A4 (наприклад деякі макроліди, азолові протигрибкові засоби, інгібітори протеаз) або СYP2C19 (наприклад інгібітори протонного насоса), підвищують загальну фармакологічну активність на 32 % та 42 % відповідно та можуть підвищувати побічні ефекти цилостазолу. Може бути необхідним зниження дози цилостазолу до 50 мг двічі на добу залежно від індивідуальної ефективності та переносимості. Прийом 100 мг цилостазолу на 7-й день застосування еритроміцину (помірний інгібітор СYP3A4) 500 мг 3 рази на добу призводило до підвищення АUC цилостазолу до 74 %, яке супроводжувалося зниженням на 24 % АUC його дегідрометаболіту, але з помітним підвищенням АUC 4'-транс-гідроксиметаболіту. Сумісний прийом однократних доз кетоконазолу (сильний інгібітор СYP3A4) 400 мг та цилостазолу 100 мг призводило до підвищення АUC цилостазолу на 117 %, яке супроводжувалося зниженням на 15 % АUC дегідрометаболіту та підвищенням на 87 % АUC 4'-транс-гідроксиметаболіту, що загалом підвищувало загальну фармакологічну активність на 32 % порівняно з монотерапією

цилостазолом. Застосування 100 мг цилостазолу двічі на добу з дилтіа земом (інгібітор CYP3A4) 180 мг 1 раз на добу призводило до підвищення AUC цилостазолу на 44 %. Сумісний прийом не впливав на експозицію дегідрометаболіту, але підвищував AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту на 40 %. У пацієнтів сумісний прийом з дилтіаземом призводив до підвищення AUC цилостазолу на 53 %. Прийом однократної дози 100 мг цилостазолу з 240 мл грейпфрутового соку (інгібітор кишкового CYP3A4) не проявляв помітного ефекту на фармакокінетику цилостазолу. Одноразовий прийом 100 мг цилостазолу на 7-й день застосування омепразолу (інгібітор CYP2C19) 40 мг 1 раз на добу підвищував AUC цилостазолу до 26 %, що супроводжувалося підвищенням на 69 % AUC дегідрометаболіту та зниженням на 31 % AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту, що в цілому підвищувало загальну фармакологічну активність на 42 % порівняно з монотерапією цилостазолом. Субстрати ферменту цитохром P 450. Було відзначено підвищення цилостазолом AUC ловастатину (чутливий субстрат CYP3A4) та його β -гідроксикислоти до 70 %. Слід дотримуватися обережності при сумісному прийомі цилостазолу з субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом (наприклад цизаприд, галофантрин, пімозид, похідні ріжків). Необхідна обережність у разі сумісного прийому з симвастатином. Індуктори ферменту цитохром P 450. Вплив індукторів CYP3A4 та CYP2C19 (таких як карбамазепін, фенітоїн, рифампіцин та препарати звіробоя) на фармакокінетику цилостазолу не був досліджений. Теоретично антитромботична дія може бути змінена, тому необхідно проводити моніторинг у випадку застосування цилостазолу з індукторами P 450. Під час досліджень тютюнопаління (яке індукує CYP1A2) знижувало концентрацію цилостазолу у плазмі крові на 18 %.

Особливості застосування. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність звернутися до лікаря у випадках появи кровотеч або синців під час терапії. У разі появи очних кровотеч прийом цилостазолу необхідно припинити. Оскільки лікарський засіб здатний пригнічувати агрегацію тромбоцитів, збільшується ризик кровотеч під час хірургічних втручань (включаючи незначні втручання, наприклад видалення зуба). Якщо пацієнту необхідно провести хірургічне втручання та антиагрегаційний ефект є небажаним, прийом цилостазолу слід припинити за 5 днів до операції. Надходили поодинокі повідомлення про гематологічні відхилення, включаючи тромбоцитопенію, лейкопенію, агранулоцитоз, панцитопенію та апластичну анемію. Більшість пацієнтів одужували після припинення прийому цилостазолу. Проте декілька випадків панцитопенії та апластичної анемії мали летальні наслідки. Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про будь-які ознаки, які можуть свідчити про ранній розвиток патологічних змін крові, таких як гіпертермія та біль у горлі. Необхідно провести повний аналіз крові, якщо є підозри на інфекцію або наявні будь-які інші клінічні ознаки патологічних змін крові. Прийом цилостазолу слід припинити, якщо є клінічні або лабораторні докази патологічних змін крові. Необхідна обережність при сумісному застосуванні цилостазолу з інгібіторами або індукторами CYP 3A4, CYP 2C19 або субстратами CYP 3A4. Необхідно з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам із передсердною або шлуночковою ектопією, фібриляцією або тріпотінням передсердь. Необхідна обережність при сумісному прийомі цилостазолу з будь-якими іншими засобами, що можуть знижувати артеріальний тиск, оскільки існує ризик адитивного гіпотензивного ефекту з рефлекторною

тахікардією. Слід дотримуватися обережності при призначенні цилостазолу з будь-якими іншими антитромботичними засобами. Ефект гальмування нападу інсульту, що проявляє цей препарат, не досліджувався при асимптоматичному ішемічному інсульті.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Відсутні підтверджені дані щодо застосування цилостазолу вагітним, потенційний ризик невідомий. Лікарський засіб не застосовувати вагітним. Цилостазол може проникати у грудне молоко, точні дані відсутні. Враховуючи можливий негативний вплив на новонароджених, застосування лікарського засобу у період годування груддю не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Слід дотримуватися обережності, оскільки при прийомі лікарського засобу можливе запаморочення.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза лікарського засобу – по 100 мг 2 рази на добу. Таблетки приймати за 30 хвилин до прийому їжі або через 2 години після прийому їжі вранці та ввечері. Прийом лікарського засобу під час їжі може підвищувати його максимальні концентрації у плазмі крові, що збільшує ризик побічних реакцій. Значне покращення стану пацієнтів спостерігається після прийому препарату протягом 16-24 тижнів, іноді покращення відзначали вже після лікування протягом 4-12 тижнів. Якщо протягом 6 місяців лікування не було ефективним, лікар повинен призначити іншу терапію. Зменшення дози до 50 мг двічі на добу рекомендоване для пацієнтів, які отримують препарати, що сильно інгібують CYP3A4, наприклад, деякі макроліди, азольні фунгіциди, інгібітори протеази, або препарати, які сильно інгібують CYP2C19, наприклад омепразол (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнти з нирковою недостатністю. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну > 25 мл/хв спеціальна корекція дозування препарату не потрібна. Цилостазол протипоказаний пацієнтам з кліренсом креатиніну ≤ 25 мл/хв. Пацієнти з печінковою недостатністю. Для пацієнтів з легкою формою захворювання печінки спеціальна корекція дозування не потрібна. Відсутні дані щодо пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю. Оскільки цилостазол активно метаболізується ферментами печінки, він протипоказаний пацієнтам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю. Пацієнти літнього віку. Немає необхідності у корекції дози для цієї категорії пацієнтів.

Діти. Лікарський засіб не рекомендується призначати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності застосування.

Передозування. Інформація про гостре передозування обмежена. Можливі сильний головний біль, діарея, тахікардія та серцеві аритмії. За пацієнтами необхідно спостерігати та проводити підтримувальну терапію. Необхідно спорожнити шлунок за допомогою індукції блювання або промивання.

Побічні реакції. Під час застосування цилостазолу іноді можуть виникнути небажані ефекти, що перераховано нижче. З боку кровоносної та лімфатичної системи: синці; анемія; подовжений час кровотечі, тромбоцитоз; поодинокі – схильність до кровотечі, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз,

лейкопенія, панцитопенія, апластична анемія. З боку імунної системи: алергічні реакції. З боку системи травлення та метаболізму: набряк (периферичний або набряк обличчя); гіперглікемія, цукровий діабет; анорексія. З боку психічної системи: тривожність. З боку нервової системи: головний біль; запаморочення; безсоння, незвичайні сновидіння; парез, гіпестезія. З боку органів зору: кон'юнктивіт. З боку органів слуху: шум у вухах. З боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, стенокардія, аритмія, шлуночкові екстрасистоли; інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, застійна серцева недостатність, надшлуночкова тахікардія, шлуночкова тахікардія, втрата свідомості, очні крововиливи, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, невизначені кровотечі, ортостатична гіпотензія; припливи, гіпертензія, гіпотензія, мозкові крововиливи, легеневі крововиливи, м'язові крововиливи, крововиливи в дихальних шляхах, підшкірні крововиливи. З боку дихальних шляхів: риніт, фарингіт; диспное, пневмонія, кашель; інтерстиціальна пневмонія. З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, порушення випорожнення; нудота, блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі; гастрит. З боку гепатобіліарної системи: гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця. З боку шкіри і підшкірних тканин: висип, свербіж; екзема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: міалгія. З боку нирок та сечовивідних шляхів: ниркова недостатність, порушення функції нирок; гематурія, полакіурія. Загальні розлади: біль у грудях, астенія; озноб, гіпертермія, нездужання, біль. Лабораторні дослідження: підвищення рівнів сечової кислоти, сечовини в крові, креатиніну. Збільшення кількості випадків серцебиття та периферичних набряків спостерігалось, якщо цилостазол застосовувати сумісно з іншими вазодилататорами, які можуть спричинити рефлекторну тахікардію, наприклад з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua. *Дата останнього перегляду.* 11.01.2019

