

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПЛЕТАКС НОВО, 100 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цилостазол.

Каждая таблетка содержит 100 мг цилостазола.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с риской и фаской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ПЛЕТАКС НОВО показан к применению у взрослых.

Симптоматическое лечение перемежающейся хромоты.

Цилостазол применяется для увеличения максимального расстояния и расстояния, проходимого без боли, у пациентов с перемежающейся хромотой, у которых нет болей в покое и отсутствуют признаки некроза периферических тканей (хроническая ишемия нижних конечностей II степени по классификации Фонтейна).

Цилостазол предназначен для применения в качестве терапии второго ряда у пациентов с перемежающейся хромотой, у которых изменение образа жизни (включающие прекращение курения и [проводимые под наблюдением специалиста] программы физической реабилитации) и другие надлежащие вмешательства оказались недостаточными для уменьшения симптомов перемежающейся хромоты.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза цилостазола составляет 100 мг два раза в сутки.

Терапию цилостазолом следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения перемежающейся хромоты (см. также раздел 4.4).

Врач должен повторно оценить состояние пациента через 3 месяца лечения. Если терапия цилостазолом не оказывает адекватного действия или не наблюдается уменьшения выраженности симптомов перемежающейся хромоты, следует отменить цилостазол и рассмотреть другие способы лечения.

Пациенты, получающие лечение цилостазолом, должны продолжать выполнять рекомендации по изменению образа жизни (отказ от курения, физические упражнения) и медикаментозную терапию (прием гиполипидемических и антиагрегантных лекарственных средств), направленную на уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений. Цилостазол не является заменой указанного лечения.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы цилостазола у лиц пожилого возраста не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с клиренсом креатинина >25 мл/мин коррекция дозировки не требуется. Цилостазол противопоказан к применению у пациентов с клиренсом креатинина ≤ 25 мл/мин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легкой печеночной недостаточностью изменения дозировки не требуется. Отсутствует опыт применения цилостазола у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью. Так как цилостазол в значительной степени метаболизируется ферментами печени, применение препарата противопоказано у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты, принимающие ингибиторы CYP3A4 или CYP2C19

Рекомендуется уменьшение дозы до 50 мг дважды в день пациентам, получающим мощные ингибиторы CYP3A4, например, некоторые макролиды, азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз или мощные ингибиторы CYP2C19, например, омепразол (см. разделы 4.4 и 4.5).

Дети

Безопасность и эффективность применения цилостазола у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Цилостазол следует принимать за 30 минут до приема пищи. При приеме цилостазола во время еды отмечается увеличение максимальной концентрации цилостазола (C_{max}) в плазме крови, что может ассоциироваться с увеличением частоты нежелательных реакций.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цилостазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Тяжелая почечная недостаточность: клиренс креатинина ≤ 25 мл/мин;
- Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность;
- Хроническая сердечная недостаточность;
- Беременность;
- Предрасположенность к кровотечениям (например, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавний (в течение последних 6 месяцев) перенесенный геморрагический инсульт, пролиферативная диабетическая ретинопатия, плохо контролируемая артериальная гипертензия);

- Желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков или политопная желудочковая экстрасистолия в анамнезе вне зависимости от наличия или отсутствия адекватной антиаритмической терапии;
- Удлиненный интервал QT на ЭКГ;
- Тяжелая тахиаритмия в анамнезе;
- Одновременный прием двух или более антиагрегантных или антикоагулянтных лекарственных средств (например, ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля, гепарина, варфарина, аценокумарола, дабигатрана, ривароксабана или апиксабана);
- Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев;
- Инвазивное вмешательство на коронарных артериях в течение последних 6 месяцев;
- Одновременное применение мощных ингибиторов СYP3A4 или СYP2C19 (например, циметидина, дилтиазема, эритромицина, кетоконазола, лансопризола, омепразола и ингибиторов протеазы ВИЧ-1);
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат ПЛЕТАКС НОВО следует применять с осторожностью у пациентов:

- с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести;
- с хронической ишемической болезнью сердца (в частности, стабильная стенокардия напряжения);
- с предсердной или желудочковой экстрасистолией, фибрилляцией и трепетанием предсердий;
- с сахарным диабетом;
- которые одновременно принимают лекарственные препараты, снижающие артериальное давление;
- которые одновременно принимают лекарственные препараты, снижающие свертываемость крови;
- которые одновременно принимают субстраты СYP3A4 или СYP2C19 (например, цизаприд, мидазолам, нифедипин, верапамил);
- пожилого возраста.

Перед началом терапии цилостазолом следует оценить возможность назначения других способов лечения, таких как хирургическая реваскуляризация или консервативная терапия.

В соответствии с механизмом фармакологического действия, цилостазол может вызвать тахикардию, сердцебиение, тахиаритмию и/или артериальную гипотензию. При приеме цилостазола частота сердечных сокращений может увеличиваться на 5–7 ударов в минуту, что может спровоцировать приступ стенокардии у пациентов из группы риска (например, у пациентов со стабильной стенокардией).

Необходимо тщательно следить за состоянием таких пациентов.

Необходимо тщательно следить за состоянием пациентов с повышенным риском серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы в результате учащения частоты сердечных сокращений, поскольку применение цилостазола противопоказано у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда/инвазивным вмешательством на коронарных артериях в течение последних 6 месяцев или тяжелой тахиаритмией в анамнезе (см. раздел 4.3).

Необходимо соблюдать осторожность при назначении цилостазола пациентам с предсердной или желудочковой экстрасистолией, а также пациентам с фибрилляцией предсердий или трепетанием предсердий.

Необходимо предупреждать пациентов о необходимости сообщать о любом случае кровотечения или легких гематом во время лечения. В случае развития кровоизлияния в сетчатку глаза прием цилостазола необходимо прекратить. Дополнительную информацию о рисках кровотечения (см. в разделах 4.3 и 4.5).

Поскольку цилостазол является ингибитором агрегации тромбоцитов, повышается риск кровотечения при хирургических вмешательствах (включая малые инвазивные процедуры, такие как удаление зуба). При планируемых хирургических вмешательствах, если антитромбоцитарный эффект нежелателен, цилостазол следует отменить за 5 дней до операции.

Сообщалось о редких или очень редких случаях гематологических нарушений, включая тромбоцитопению, лейкопению, агранулоцитоз, панцитопению или апластическую анемию (см. раздел 4.8). В большинстве случаев нарушения проходили после прекращения приема цилостазола. Однако в нескольких случаях панцитопения и апластическая анемия привели к летальному исходу.

Кроме необходимости сообщения о случаях кровотечения или подкожной гематомы пациента следует предупредить о необходимости немедленно сообщать врачу о любых симптомах, которые могут быть ранними проявлениями гематологических осложнений, таких как высокая лихорадка (пирексия) и ангина. Следует сделать развернутый анализ крови при подозрении на инфекцию или при появлении клинических симптомов гематологических осложнений. Следует немедленно прекратить прием цилостазола в случае появления клинических симптомов или лабораторных признаков гематологических осложнений.

У пациентов, принимавших мощные блокаторы CYP3A4 или CYP2C19, уровень цилостазола в плазме крови увеличивался. В таких случаях рекомендуется уменьшить дозу цилостазола до 50 мг дважды в сутки (см. в разделе 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с лекарственными препаратами, снижающими артериальное давление (возможно аддитивное гипотензивное действие с развитием рефлекторной тахикардии), а также уменьшающими свертываемость крови или ингибирующими агрегацию тромбоцитов (см. в разделах 4.3 и 4.5).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любыми другими препаратами, ингибирующими агрегацию тромбоцитов (см. раздел 4.3 и 4.5).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы агрегации тромбоцитов

Цилостазол является ингибитором ФДЭ-3 с антитромботической активностью. В клиническом исследовании на здоровых людях прием цилостазола в дозе 150 мг два раза в сутки в течение 5 дней не приводил к удлинению времени кровотечения.

Ацетилсалициловая кислота

Краткосрочное (в течение ≤ 4 дней) одновременное применение цилостазола и ацетилсалициловой кислоты приводит к увеличению ингибирования на 23–25% АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в условиях *ex vivo* по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

Не выявлено очевидной тенденции увеличения геморрагических побочных явлений у пациентов, получавших цилостазол и ацетилсалициловую кислоту по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо и эквивалентную дозу ацетилсалициловой кислоты.

Клопидогрел и другие антиагрегантные лекарственные средства

Одновременное применение цилостазола с клопидогрелом не оказывало никакого влияния на количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). У всех здоровых добровольцев, участвовавших в исследовании, при приеме клопидогрела в виде монотерапии, время кровотечения увеличивалось, а одновременное применение с цилостазолом не приводило к дополнительному значимому удлинению времени кровотечения. Тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любым препаратом, ингибирующим агрегацию тромбоцитов. Следует рассмотреть возможность мониторинга времени кровотечения через определенные промежутки времени. Применение цилостазола противопоказано пациентам, получающим одновременно два или более дополнительных антиагрегантных и/или антикоагулянтных лекарственных средств (см. раздел 4.3).

Более высокая частота кровотечений наблюдалась при одновременном применении клопидогрела, ацетилсалициловой кислоты и цилостазола в исследовании CASTLE.

Пероральные антикоагулянты

В клиническом исследовании однократный прием цилостазола не ингибировал метаболизм варфарина и не оказывал влияния на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, время кровотечения). Тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любым антикоагулянтным препаратом и необходим частый контроль состояния пациента для снижения вероятности кровотечения.

Применение цилостазола противопоказано пациентам, получающим одновременно два или более антиагрегантных и/или антикоагулянтных лекарственных средств (см. раздел 4.3).

Ингибиторы ферментов цитохрома Р-450 (СYP)

В печени цилостазол в основном метаболизируется под воздействием ферментов цитохрома Р450, преимущественно СYP3A4 и СYP2C19 и, в меньшей степени, СYP1A2. Считается, что дегидроцилостазол, в 4–7 раз превосходящий цилостазол по способности ингибировать агрегацию тромбоцитов, образуется в основном при участии СYP3A4. 4'-транс-гидроксицилостазол, обладающий в пять раз менее выраженной способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов, образуется в основном под действием СYP2C19. Соответственно, препараты, ингибирующие СYP3A4 (например, некоторые макролиды, азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз) или СYP2C19 (например, ингибиторы протонной помпы (ИПП)), увеличивают общую фармакологическую активность цилостазола и могут способствовать повышенному риску развития нежелательных реакций при применении цилостазола. Соответственно, пациентам, получающим мощные ингибиторы СYP3A4 или СYP2C19, рекомендуется назначать цилостазол в дозе 50 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.2).

При одновременном приеме цилостазола с эритромицином (мощный ингибитор СYP3A4) показатели AUC цилостазола, дегидроцилостазола и 4'-транс-гидроксицилостазола увеличиваются соответственно на 72%, на 6% и на 119%. На основании изменений показателей AUC установлено, что общая фармакологическая активность цилостазола при одновременном применении с эритромицином увеличивается на 34%. На основании этих данных рекомендуется применять цилостазол в дозе 50 мг 2 раза в сутки одновременно с эритромицином или подобными лекарственными средствами (например, кларитромицином).

При одновременном приеме цилостазола с кетоконазолом (мощный ингибитор СYP3A4) показатель AUC цилостазола увеличивается на 117%, показатель AUC дегидроцилостазола уменьшается на 15%, показатель AUC 4'-транс-гидроксицилостазола увеличивается на 87%. На основании изменений показателей AUC установлено, что общая фармакологическая активность цилостазола при одновременном применении с кетоконазолом увеличивается на 35%. На основании этих данных, рекомендуется применять цилостазол в дозе 50 мг

2 раза в сутки при одновременном применении с кетоконазолом или подобными лекарственными препаратами (например, итраконазолом).

При одновременном приеме цилостазола с дилтиаземом (слабый ингибитор CYP3A4) показатели AUC цилостазола, дегидроцилостазола и 4'-транс-гидроксицилостазола увеличиваются соответственно на 44%, на 4% и на 43%.

На основании изменений показателей AUC установлено, что общая фармакологическая активность цилостазола при одновременном применении с дилтиаземом увеличивается на 19%. Коррекция дозы цилостазола при одновременном применении с дилтиаземом не требуется.

При однократном приеме 100 мг цилостазола одновременно с 240 мл грейпфрутового сока (ингибитор кишечного CYP3A4) существенного изменения фармакокинетических показателей цилостазола не отмечалось. Коррекция дозы цилостазола не требуется. Тем не менее, прием грейпфрутового сока в большем количестве может оказывать влияние на фармакокинетику цилостазола.

При одновременном приеме цилостазола с омепразолом (ингибитор CYP2C19) показатели AUC цилостазола и дегидроцилостазола увеличиваются соответственно на 22% и на 68%, при этом показатель AUC 4'-транс-гидроксицилостазола уменьшается на 36%. На основании изменений показателей AUC установлено, что общая фармакологическая активность цилостазола при одновременном применении с омепразолом увеличивается на 47%. Рекомендуемая доза цилостазола составляет до 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с омепразолом.

Субстраты изоферментов цитохрома P-450

Цилостазол увеличивает показатели AUC ловастатина (субстрат CYP3A4) и его бета-гидроксильного метаболита на 70%. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с субстратами CYP3A4, имеющими узкий терапевтический диапазон (такими, как цизаприд, галофантрин, пимозид, алкалоиды спорыньи). Также рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, метаболизируемыми при участии CYP3A4, например, симвастатином, аторвастатином и ловастатином.

Индукторы изоферментов цитохрома P-450

Воздействие препаратов, увеличивающих активность CYP3A4 и CYP2C19 (таких, как карбамазепин, фенитоин, рифампацин, препараты зверобоя продырявленного), на фармакокинетику цилостазола не изучалось. При одновременном приеме цилостазола с индукторами CYP3A4 и CYP2C19 теоретически возможно изменение антиагрегантного эффекта, поэтому необходимо регулярно его контролировать.

В клинических исследованиях установлено, что курение (фактор, усиливающий активность CYP1A2) уменьшает концентрацию цилостазола в плазме крови на 18%.

Другие потенциальные взаимодействия

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении цилостазола с гипотензивными препаратами, а также любыми другими препаратами, которые потенциально снижают артериальное давление, из-за возможности аддитивного гипотензивного эффекта с развитием рефлекторной тахикардии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении цилостазола у беременных отсутствуют. В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что цилостазол обладает репродуктивной токсичностью. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение цилостазола во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что цилостазол проникает в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли цилостазол в грудное молоко у человека. В связи с возможным неблагоприятным воздействием на новорожденного, применение цилостазола в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

В экспериментальных исследованиях установлено, что цилостазол не оказывал неблагоприятного влияния на фертильность лабораторных животных.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При применении цилостазола может наблюдаться головокружение. Рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами в период лечения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были головная боль (30%), диарея (15%) и нарушения стула (15%). Эти нежелательные реакции были легкой и умеренной степени интенсивности и иногда облегчались снижением дозы.

Нежелательные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических испытаний и в постмаркетинговый период, включены в таблицу ниже.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в зависимости от системно-органных классов (СОК) и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	часто	Экхимоз
	нечасто	Анемия
	редко	Увеличение времени кровотечения, тромбоцитоз

	частота неизвестна	Склонность к кровотечениям, тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, апластическая анемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	нечасто	Аллергические реакции
<i>Нарушения метаболизма питания</i>	часто	Отеки (периферические отеки, отек лица), анорексия
	нечасто	Гипергликемия, сахарный диабет
<i>Психические нарушения</i>	нечасто	Беспокойство
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	очень часто	Головная боль
	часто	Головокружения
	нечасто	Бессонница, нарушение сна (необычные сновидения)
	частота неизвестна	Парез, гиперестезия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	частота неизвестна	Конъюнктивит
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	частота неизвестна	Звон в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	часто	Ощущение сердцебиения, тахикардия, стенокардия, аритмия, желудочковая экстрасистолия
	нечасто	Инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия, синкопальное состояние
	частота неизвестна	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» и удлинение интервала QTc (у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	часто	Глазные кровоизлияния, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, ортостатическая гипотензия
	нечасто	Приливы жара, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, внутричерепное кровоизлияние, легочное кровоизлияние, внутримышечные гематомы, кровотечение из дыхательных путей, подкожное кровоизлияние
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	часто	Ринит, фарингит
	нечасто	Диспноэ (одышка), пневмония, кашель
	частота неизвестна	Интерстициальная пневмония
	очень часто	Диарея, нарушения стула

<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	часто	Тошнота, рвота, диспепсия, метеоризм, боль в животе
	нечасто	Гастрит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	частота неизвестна	Гепатит, отклонение показателей функции печени от нормальных значений, желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	часто	Кожная сыпь, кожный зуд
	нечасто	Экзема, кожные высыпания, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	нечасто	Миалгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	редко	Почечная недостаточность, нарушения функции почек
	частота неизвестна	Гематурия, поллакиурия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	часто	Боль в груди, астения
	нечасто	Озноб, недомогание
	Частота неизвестна	Гипертермия, боль
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	частота неизвестна	Повышение содержания мочевой кислоты в крови, повышение содержания мочевины в крови, повышение содержания креатинина в крови

Увеличение частоты сердцебиения и периферических отеков отмечалось при применении цилостазола в сочетании с другими вазодилататорами, вызывающими рефлекторную тахикардию (например, дигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов).

Единственной нежелательной реакцией, приведшей к прекращению терапии у $\geq 3\%$ пациентов, получавших цилостазол, была головная боль. Другими частыми причинами прекращения приема препарата были ощущение сердцебиения и диарея (обе в 1,1% случаев).

Цилостазол сам по себе повышает риск кровотечения, и этот риск может быть дополнительно увеличен при совместном применении цилостазола с любым другим лекарственным препаратом, обладающим таким же потенциалом.

Риск внутриглазного кровотечения может быть повышен у пациентов с сахарным диабетом.

Установлена более высокая частота возникновения диареи и учащенного сердцебиения у пациентов старше 70 лет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых

нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4
АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»
Телефон: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091
Факс: (+374 10) 232118, 232942
Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:
(+374 10) 200505, (+374 96) 220505
Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am
Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Телефон: +375 (17) 299 55 14
Факс: +375 (17) 299 53 58
Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Интернет-сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Тел.: +7 (7172) 235-135
Адрес электронной почты: farm@dari.kz
Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики
Телефон: +996 (312) 21 92 78
Электронная почта: dlomt@pharm.kg
Интернет-сайт: <http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Информация об острой передозировке цилостазола у человека ограничена.

Ожидаемые симптомы – сильная головная боль, диарея, тахикардия, и, возможно, нарушения сердечного ритма.

Лечение

Необходимо наблюдение за пациентами и проведение поддерживающего лечения.

Необходимо очистить желудок, вызвав рвоту, или выполнить промывание желудка, в зависимости от обстоятельств.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC23

Механизм действия

Цилостазол и несколько его метаболитов являются ингибиторами фосфодиэстеразы 3 типа, которые подавляют циклическую деградацию АМФ, что приводит к увеличению цАМФ в различных тканях, включая тромбоциты и кровеносные сосуды.

Фармакодинамические эффекты

На основании данных, полученных в девяти плацебо-контролируемых исследованиях (в исследованиях на цилостазол принимали участие 1634 пациента), было продемонстрировано, что цилостазол улучшает физическую работоспособность, о чем судят по изменению абсолютной дистанции хромоты (ACD, или максимальная дистанция ходьбы) и начальной дистанции хромоты (ICD, или безболезненная дистанция ходьбы) при тестировании на беговой дорожке. После 24 недель лечения цилостазолом в дозе 100 мг дважды в день среднее увеличение ACD составило 60,4–129,1 метра, в то время как среднее увеличение ICD составило 47,3–93,6 метра.

Мета-анализ, основанный на средневзвешенных различиях между девятью исследованиями, показал, что при приеме цилостазола в дозе 100 мг дважды в день наблюдалось значительное абсолютное общее улучшение максимальной дистанции ходьбы (ACD) на 42 м после исходного уровня по сравнению с улучшением, наблюдаемым при приеме плацебо. Это соответствует относительному улучшению на 100% по сравнению с плацебо. Этот эффект оказался ниже у диабетиков, чем у не страдающих диабетом.

Исследования на животных показали, что цилостазол обладает сосудорасширяющим действием, и это было продемонстрировано в небольших исследованиях на людях, где кровоток в лодыжке измерялся с помощью тензометрической плетизмографии. Цилостазол также ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток в гладкомышечных клетках крыс и человека *in vitro* и ингибирует реакцию высвобождения тромбоцитами фактора роста, получаемого из тромбоцитов, и PF-4 в тромбоцитах человека.

Исследования на животных и человеке (*in vivo* и *ex vivo*) показали, что цилостазол вызывает обратимое ингибирование агрегации тромбоцитов. Ингибирование эффективно в отношении ряда агрегантов (включая напряжение сдвига, арахидоновую кислоту, коллаген, АДФ и адреналин); у человека ингибирование длится до 12 часов, а после прекращения приема цилостазола восстановление агрегации происходит в течение 48–96 часов, без повторной гиперагрегации. Влияние на уровень липидов в циркулирующей плазме крови было изучено у пациентов, принимавших цилостазол. Через 12 недель, по сравнению с плацебо, цилостазол в

дозе 100 мг дважды в день, привел к снижению уровня триглицеридов на 0,33 ммоль/л (15%) и увеличению уровня холестерина ЛПВП на 0,10 ммоль/л (10%).

Клиническая эффективность и безопасность

Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование IV фазы для оценки долгосрочных эффектов цилостазола с акцентом на смертность и безопасность. В общей сложности 1439 пациентов с перемежающейся хромотой и отсутствием сердечной недостаточности получали лечение цилостазолом или плацебо в течение трех лет. Что касается смертности, наблюдаемая 36-месячная частота случаев смерти по методу Каплана-Мейера при медиане времени приема исследуемого препарата 18 месяцев составила 5,6% (95% ДИ от 2,8 до 8,4%) при приеме цилостазола и 6,8% (95% ДИ от 1,9 до 11,5%) при приеме плацебо. Длительное лечение цилостазолом не вызывало опасений по поводу безопасности.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Цилостазол легко всасывается при приеме внутрь. По сравнению с приемом препарата натощак максимальная концентрация ($C_{\max}$) на 16% выше после приема препарата через 30 минут после приема пищи и на 93% – при приеме через 2 ч после приема пищи. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) цилостазола и его основных метаболитов возрастает менее чем пропорционально увеличению дозы. При этом величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) цилостазола и его основных метаболитов возрастает примерно пропорционально увеличению дозы.

У пациентов с окклюзионными заболеваниями периферических артерий при регулярном приеме в дозе 100 мг 2 раза в сутки равновесная концентрация препарата в крови достигается через 4 дня.

Распределение

Цилостазол на 95–98% связывается с белками крови, в основном с альбумином. Дегидроцилостазол и 4'-транс-гидроксицилостазол связываются с белками крови соответственно на 97,4% и на 66%.

Биотрансформация

Цилостазол имеет два фармакологически активных метаболита (дегидроцилостазол и 4'-транс-гидроксицилостазол). Дегидроцилостазол в 4–7 раз превосходит цилостазол по способности ингибировать агрегацию тромбоцитов. 4'-транс-гидроксицилостазол, обладающий в пять раз менее выраженной способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов по сравнению с неизменным цилостазолом. Концентрация в плазме крови (измеренная по величине AUC) дегидроцилостазола и 4'-транс-гидроксицилостазола составляет соответственно ~41% и ~12% концентрации цилостазола. Цилостазол активно метаболизируется в основном под действием изофермента CYP3A4, в меньшей степени – изоферментом CYP2C19 и в еще меньшей степени – изоферментом CYP1A2. Цилостазол не является индуктором печеночных микросомальных ферментов перекисного окисления.

Элиминация

Цилостазол выводится из организма преимущественно почками (74%), оставшийся препарат выводится через кишечник. В моче неизмененный цилостазол практически не определяется. Менее 2% принятой дозы препарата выводится почками в форме дегидроцилостазола. Примерно 30% принятой дозы выводится почками в форме 4'-транс-гидроксицилостазола. Оставшийся препарат выводится в форме разнообразных метаболитов, каждый из которых составляет не более 5% от принятой дозы. Наблюдаемый период полувыведения цилостазола

составляет 10,5 часов. Два основных метаболита (дегидроцилостазол и 4'-транс-гидроксицилостазол) имеют похожие периоды полувыведения.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Установлено, что у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью свободная фракция цилостазола на 27% выше, а показатели $C_{\max}$ и AUC неизмененного цилостазола, соответственно, на 29% и 39% ниже, чем у лиц с нормальной почечной функцией. Показатели $C_{\max}$ и AUC дегидроцилостазола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью соответственно на 41% и 47% ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При этом показатели $C_{\max}$ и AUC 4'-трансгидроксицилостазола (основной экскретируемый с мочой метаболит) у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью увеличиваются, соответственно, на 173% и на 209% по сравнению с пациентами без нарушения функции почек. Применение цилостазола противопоказано у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 25 мл/мин) (см. раздел 4.3).

Печеночная недостаточность

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью, пик концентрации в плазме и AUC увеличивались на 25% и 10%, соответственно, по сравнению со здоровыми людьми. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью, пик концентрации в плазме и AUC увеличивались на 50% и 16%, соответственно, по сравнению со здоровыми людьми. Данные о применении цилостазола у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Поскольку цилостазол в значительной степени метаболизируется печеночными ферментами микросомального окисления, применение противопоказано у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Возраст и пол

У здоровых людей в возрасте от 50 до 80 лет фармакокинетика цилостазола и его метаболитов существенно не зависела от возраста или пола.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая 101
Крахмал кукурузный
Кармеллоза кальция
Гипромеллоза
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой лакированной печатной.

3, 5, 6, 9 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции при работе с лекарственным препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

Адрес: 121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, ул. Вересаева, д. 8, этаж 1, пом. I, ком. 20.

Тел.: +7 (495) 660-94-76

Адрес электронной почты: info@aspectus-pharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

Адрес: Московская обл., г.о. Ленинский, пос. Развилка, тер.Квартал 1, владение 9

Тел./факс: +7 (916) 205-06-04

Адрес электронной почты: safety@aspectus-pharma.ru

Республика Казахстан

ТОО «Фирма Евросервис-Ист»

Адрес: 041609, Республика Казахстан, Алматинская область, Талгарский район, Бесагашский сельский округ, село Бесагаш, улица Туркістан, здание 1

Тел.: +7 (727) 389-95-45

Адрес электронной почты: safety@euroservice-east.kz

Республика Беларусь

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Тел.: +7 (499) 504-15-19, +7 (903) 799-21-86

Адрес электронной почты: belarus@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Армения

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Тел.: +7 (499) 504-15-19, +7 (903) 799-21-86

Адрес электронной почты: armenia@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923
Тел: +7 (499) 504-15-19, +996 99-901-50-45
Адрес электронной почты: kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007270)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ПЛЕТАКС НОВО доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.