

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ПЛЕТОЛ**  
**(PLETOL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* cilostazol;

1 таблетка містить цилостазолу 50 мг або 100 мг;

таблетки по 50 мг: *допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, гідроксиметилпропілцелюлоза Е 5, целюлоза мікрокристалічна 101, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна 12, кальцію кармелоза;

таблетки по 100 мг: *допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, гідроксиметилпропілцелюлоза Е 5, целюлоза мікрокристалічна 101, магнію стеарат, кальцію кармелоза.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 50 мг: круглі, плоскі таблетки від білого до майже білого кольору, з гравіюванням «50» з одного боку;

таблетки по 100 мг: круглі, плоскі таблетки від білого до майже білого кольору, з гравіюванням «100» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.**

Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів за винятком гепарину.

Код АТХ В01А С23.

**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) в тестуванні на біговій доріжці. За результатами досліджень при різних навантаженнях було встановлено значне абсолютне покращення на 42 метри максимальної дистанції ходьби (МДХ) при застосуванні препарату порівняно з такою при прийомі плацебо. Це відповідає відносному покращенню на 100 % порівняно з 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 в тромбоцитах людини.

Дослідження продемонстрували, що цилостазол спричиняє оборотне 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 в межах 48-96 годин без ефекту рикошету (гіперагрегації). Також встановлено вплив цилостазолу

на ліпиди, які циркулюють в плазмі крові. Прийом препарату знижує рівень тригліцеридів та підвищує рівень HDL-холестеролу. Тривале застосування препарату не викликало збільшення рівня летальності серед пацієнтів у порівнянні з плацебо.

#### *Фармакокінетика.*

При регулярному прийомі цилостазолу у дозі 100 мг 2 рази на добу у пацієнтів із захворюваннями периферичних судин стабільний стан досягається протягом 4 днів. Максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) цилостазолу та його первинних метаболітів підвищується менш пропорційно з підвищенням дози. Проте площа під кривою «концентрація-час» (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 вихідна речовина, а 4'-транс-гідроксиметаболіт – 1/5 від активності цилостазолу. Концентрації в плазмі крові (отримані за допомогою AUC) дегідро- та 4'-транс-гідроксиметаболітів приблизно складають 41 % та 12 % від концентрації цилостазолу відповідно.

Цилостазол виводиться переважно за допомогою метаболізму та подальшого виведення його метаболітів з сечею. Первинні ізоферменти цитохрому P450, які беруть участь у його метаболізмі, – CYP3A4, меншою мірою CYP2C19 та ще меншою мірою CYP1A2. Головний шлях виведення – з 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.

У осіб з тяжкою нирковою недостатністю вільна фракція цилостазолу була на 27 % вищою, а  $C_{max}$  та AUC були відповідно на 29 % та 39 % нижчими, ніж у осіб з нормальною функцією нирок.  $C_{max}$  та AUC дегідрометаболіту були відповідно на 41 % та 47 % нижчими у пацієнтів з тяжкими порушеннями нирок у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок.  $C_{max}$  та AUC 4'-транс-гідроксицилостазолу були на 173 % та 209 % вищими у осіб з 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 болів у стані спокою та ознак некрозу периферичних тканин (захворювання периферичних артерій, стадія II за Фонтейном).

#### ***Протипоказання.***

- Відома гіперчутливість до цилостазолу або будь-якого компонента препарату;
- 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 активна пептична виразка, нещодавній геморагічний інсульт (протягом 6 місяців), проліферативна форма діабетичної ретинопатії, слабоконтрольована артеріальна гіпертензія);
- шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків або мультифокальна шлуночкова ектопія в анамнезі у пацієнтів, які проходили або не проходили відповідну терапію,

- а також подовження інтервалу QT;
- тяжка тахіаритмія в анамнезі;
  - одночасне лікування двома або більше додатковими антитромбоцитарними засобами або антикоагулянтами (наприклад ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, гепарин, варфарин, аценокумарол, дабігатран, ривароксабан або апіксабан);
  - нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда протягом останніх 6 місяців або коронарне втручання протягом останніх 6 місяців.

### ***Особливі заходи безпеки.***

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 препарат здатний пригнічувати агрегацію тромбоцитів, збільшується ризик кровотеч під час хірургічних втручань (включаючи незначні втручання, наприклад видалення зуба). Якщо пацієнту необхідно провести хірургічне втручання і 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 видужували 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 препарат пацієнтам з 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.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

**Антитромботичні засоби.** Цилостазол є інгібітором фосфодіестерази III з антитромбоцитарною активністю. Його застосування здоровим добровольцям у дозі 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 спостерігалось очевидних тенденцій до збільшення рівня геморагічних побічних ефектів у пацієнтів, що 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, що приймають цилостазол з будь-яким антикоагуляційним засобом, та проводити періодичний моніторинг для мінімізації можливості кровотечі.

*Інгібітори цитохрому P450 (CYP).* Цилостазол значною мірою метаболізується ферментами CYP, особливо CYP3A4 та CYP2C19, і меншою мірою – CYP1A2. Дегідрометаболіт, який має антитромбоцитарну активність, в 4-7 разів вищу, ніж цилостазол, імовірно, утворюється, головним чином, під дією CYP3A4. 4'-транс-гідроксиметаболіт з активністю, що дорівнює 1/5 активності цилостазолу, імовірно, утворюється за допомогою CYP2C19. Таким чином, засоби, що пригнічують CYP3A4 (наприклад деякі макроліди, азолові протигрибкові засоби, інгібітори протеаз) або CYP2C19 (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 2 рази на добу залежно від індивідуальної ефективності та переносимості.

Прийом 100 мг цилостазолу на 7-й день застосування еритроміцину (помірний інгібітор CYP3A4) 500 мг 3 рази на день призводило до підвищення AUC цилостазолу до 74 %, яке супроводжувалося зниженням на 24 % AUC його дегідрометаболіту, але з помітним підвищенням AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту.

Сумісний прийом однократних доз кетоконазолу (сильний інгібітор CYP3A4) 400 мг та цилостазолу 100 мг призводив до підвищення AUC цилостазолу на 117 %, яке супроводжувалося зниженням на 15 % AUC дегідрометаболіту та підвищенням на 87 % AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту, що загалом підвищувало загальну фармакологічну активність на 32 % у порівнянні з монотерапією цилостазолом.

Застосування 100 мг цилостазолу двічі на день з дилтіаземом (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 виявляв 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 % у порівнянні з монотерапією цилостазолом.

*Субстрати ферменту цитохрому P450.* Було відзначено підвищення цилостазолом AUC ловастатину (чутливий субстрат CYP3A4) та його  $\beta$ -гідроксикислоти до 70 %. Слід дотримуватися обережності при сумісному прийомі цилостазолу з субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом (таких як цизаприд, галофантрин, пімозид, похідні ріжків). Необхідна обережність у разі сумісного прийому з симвастатином.

*Індуктори ферменту цитохрому P450.* Вплив індукторів CYP3A4 та CYP2C19 (таких як карбамазепін, фенітоїн, рифампіцин та препарати звіробію) на фармакокінетику цилостазолу не був досліджений. Теоретично антитромботична дія може бути змінена, тому необхідно проводити моніторинг у разі застосування цилостазолу з індукторами P450.

Під час досліджень тютюнопаління (яке індукує CYP1A2) знижувало концентрацію цилостазолу у плазмі крові на 18 %.

### **Особливості застосування.**

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Відсутні підтверджені дані щодо застосування цилостазолу вагітним, потенційний ризик невідомий. Препарат не застосовують вагітним.

Цилостазол може проникати у грудне молоко, точні дані відсутні. Враховуючи можливий негативний вплив на дитину, застосування препарату у період годування груддю не рекомендується. У разі необхідності лікування цилостазолом слід припинити годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Слід дотримуватися обережності, оскільки при прийомі препарату можливе запаморочення.

### **Спосіб застосування та дози.**

Рекомендована доза препарату – по 100 мг 2 рази на добу. Таблетки приймають за 30 хвилин до прийому їжі або через 2 години після прийому їжі вранці та ввечері.

Прийом препарату під час їди може підвищувати його максимальні концентрації в плазмі, 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.

*Пацієнти з нирковою недостатністю.*

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну  $> 25$  мл/хв спеціальна корекція дозування не потрібна. Цилостазол протипоказаний пацієнтам з кліренсом креатиніну  $\leq 25$  мл/хв.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.*

Для пацієнтів з легкою формою захворювання печінки дозу не потрібно змінювати. Відсутні дані щодо пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю. Оскільки цилостазол активно метаболізується ферментами печінки, він протипоказаний пацієнта з помірною або тяжкою печінковою недостатністю.

*Пацієнти літнього віку.*

Немає необхідності в корекції дози для цієї категорії пацієнтів.

*Діти.*

Препарат 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 шляхом індукції блювання або промивання шлунка.

### **Побічні реакції.**

Під час застосування цилостазолу іноді можуть виникнути небажані ефекти, які перераховано нижче.

*З боку кровоносної та лімфатичної системи:* часто – синці; нечасто – анемія; рідко – подовжений час кровотечі, тромбоцитоз; поодинокі випадки – схильність до кровотечі, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, панцитопенія, апластична анемія.

*З боку імунної системи:* нечасто – алергічні реакції.

*З боку системи травлення та метаболізму:* часто – набряк (периферичний набряк або набряк обличчя); нечасто – гіперглікемія, цукровий діабет; поодинокі випадки – анорексія.

*З боку психіки:* нечасто – тривога.

*З боку нервової системи:* дуже часто – головний біль; часто – запаморочення; нечасто – безсоння, незвичайні сновидіння; поодинокі випадки – парез, гіпестезія.

*З боку органів зору:* поодинокі випадки – кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху:* поодинокі випадки – шум у вухах.

*З боку серцево-судинної системи:* часто – серцебиття, тахікардія, стенокардія, аритмія, шлуночкові екстрасистоли; нечасто – інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, застійна серцева недостатність, надшлуночкова тахікардія, шлуночкова тахікардія, втрата свідомості, очні крововиливи, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, невизначені кровотечі, ортостатична гіпотензія; поодинокі випадки – припливи, гіпертензія, гіпотензія, мозкові крововиливи, легеневі крововиливи, м'язові крововиливи, крововиливи в дихальних шляхах, підшкірні крововиливи.

*З боку дихальних шляхів:* часто – риніт, фарингіт; нечасто – диспное, пневмонія, кашель; поодинокі випадки – інтерстиціальна пневмонія.

*З боку травного тракту:* дуже часто – діарея, порушення випорожнення; часто – нудота, блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі; нечасто – гастрит.

*З боку гепатобіліарної системи:* поодинокі випадки – гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця.

*З боку шкіри й підшкірних тканин:* часто – висип, свербіж; поодинокі – екзема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка.

*З боку сечовидільної системи:* рідко – ниркова недостатність, порушення функції нирок; поодинокі випадки – гематурія, полакіурія.

*Загальні розлади:* часто – біль у грудях, астенія; нечасто – міалгія, озноб; поодинокі гіпертермія, нездужання, біль.

*Лабораторні дослідження:* поодинокі випадки – підвищення рівнів сечової кислоти, сечовини в крові, креатиніну.

Збільшення кількості випадків серцебиття та периферичних набряків спостерігалось, коли цилостазол застосовували сумісно з іншими вазодилататорами, які можуть викликати рефлекторну тахікардію, наприклад з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т.

#### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце, Польща.

#### **Заявник.**

СЕМ Фармасьютікалс Лімітед.

#### **Місцезнаходження заявника.**

Кеннеді Авеню 89/201, 1077 Нікосія, Кіпр.

**Дата останнього перегляду.**