

---

## Состав и форма выпуска

Белые круглые таблетки с плоской лицевой поверхностью, на одной стороне которых нанесен «OG30».

Одна таблетка содержит 100 мг цилостазола.

*Дополнительные компоненты:* кукурузный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, кармеллоза кальция, гипромеллоза и стеарат магния.

## Фармакологическое действие

Механизм действия

Плетал (цилостазол) является производным хинолинона. Механизм действия цилостазола до конца не изучен. Клиническое использование основано на способности специфически блокировать клеточные фосфодиэстеразы.

Эмпирический механизм действия выглядят следующим образом: некоторые его метаболиты, воздействуя на цАМФ, блокируют клеточные фосфодиэстеразы, преимущественно 3-го типа (PDE III ингибиторы). В результате ингибирования фосфодиэстеразной активности подавляется деградация цАМФ с дальнейшим увеличением его (цАМФ) уровня преимущественно в тромбоцитах и стенках кровеносных сосудов, что в свою очередь приводит к блокаде агрегации тромбоцитов и расширению кровеносных сосудов.

Обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную различными стимулами, в том числе тромбином, АДФ, коллагеном, арахидоновой кислотой, адреналином и напряжением сдвига.

Pletal® снижает уровень циркулирующих липидов плазмы, что было изучено у пациентов. Через 12 недель у пациентов, принимающих Плетал, по сравнению с пациентами принимающими плацебо, в дозе 200 мг в сутки, в два раза снижал уровень триглицеридов и на 10% увеличивался уровень HDL-холестерина.

## Фармакокинетика

После многократных доз цилостазола по 100 мг два раза в день у пациентов с заболеванием периферических сосудов устойчивое состояние достигается в течение 4 дней.

Стах цилостазола и его основных циркулирующих метаболитов увеличивается менее чем пропорционально с увеличением дозы. Однако AUC для цилостазола и его метаболитов увеличивается примерно пропорционально с дозой.

Кажущийся период полувыведения цилостазола составляет 10,5 часов. Существует два основных метаболита, дегидро-цилостазол и 4\\'-транс-гидроксицилостазол, оба из которых имеют схожие видимые периоды полураспада. Дегидро-метаболит в 4-7 раз активнее антиагреганта тромбоцитов по сравнению с исходным соединением, а 4\\'-транс-гидрокси-метаболит в пять раз активнее. Концентрации в плазме (по данным AUC) дегидро- и 4\\'-транс-гидрокси-метаболитов составляют ~ 41% и ~ 12% от концентрации цилостазола.

Цилостазол устраняется преимущественно метаболизмом и последующей экскрецией метаболитов с мочой. Основными изоферментами, участвующими в его метаболизме, являются цитохром P-450 CYP3A4, в меньшей степени CYP2C19 и в еще меньшей степени CYP1A2.

Основным путем выведения является мочеиспускание (74%), а остальная часть выводится с калом. Измеримое количество неизмененного цилостазола не выводится с мочой, и менее 2% дозы выводится в виде метаболита дегидро-цилостазола. Приблизительно 30% дозы выводится с мочой в виде 4\\'-транс-гидрокси-метаболита. Остальная часть выводится в виде метаболитов, ни один из которых не превышает 5% от общего объема выводится.

Цилостазол на 95-98% связан с белком, преимущественно с альбумином. Дегидро-метаболит и 4\\'-транс-гидрокси-метаболит на 97,4% и 66% связаны с белком соответственно.

Нет доказательств того, что цилостазол индуцирует микросомальные ферменты печени.

Фармакокинетика цилостазола и его метаболитов не была существенно затронута по возрасту или полу у здоровых людей в возрасте от 50 до 80 лет.

## **Показания к применению**

Плетал показан для улучшения максимальной и безболезненной ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой, у которых нет боли в покое и у которых нет признаков некроза периферических тканей (болезнь периферических артерий II стадии Фонтена).

Плетал предназначен для применения второй линии у пациентов, у которых изменения образа жизни (включая прекращение курения и [контролируемые] программы упражнений)) и другие соответствующие вмешательства не смогли в достаточной степени улучшить симптомы перемежающейся хромоты.

## **Дозология и способ применения**

Рекомендуемая дозировка цилостазола составляет 100 мг два раза в день. Цилостазол следует принимать за 30 минут до завтрака и ужина. Было показано, что прием цилостазола с пищей увеличивает максимальные концентрации цилостазола в плазме (C<sub>max</sub>), что может быть связано с увеличением частоты побочных реакций.

Цилостазол должен назначаться врачами, имеющими опыт лечения перемежающейся хромоты.

Врач должен провести повторную оценку состояния пациента после 3 месяцев лечения с целью прекращения применения цилостазола, если наблюдается неадекватный эффект или симптомы не улучшились.

Пациенты, получающие лечение цилостазолом, должны продолжить свои модификации образа жизни (отказ от курения и физические упражнения) и фармакологические вмешательства (такие как снижение уровня липидов и антиагрегантная терапия) для снижения риска сердечно-сосудистых событий. Цилостазол не является заменой такого лечения.

Снижение дозы до 50 мг два раза в день рекомендуется пациентам, получающим лекарства, которые сильно ингибируют CYP3A4, например, некоторые макролиды, противогрибковые препараты азола, ингибиторы протеаз или лекарства, которые сильно ингибируют CYP2C19, например, омепразол.

Для пожилых людей нет особых требований к дозировке.

Безопасность и эффективность у детей не установлены.

Почечная недостаточность

Коррекция дозы не требуется у пациентов с клиренсом креатинина > 25 мл / мин.  
Цилостазол противопоказан пациентам с клиренсом креатинина ≤ 25 мл / мин.

Печеночная недостаточность

Коррекция дозы не требуется у пациентов с легкими заболеваниями печени. Нет данных о пациентах с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью. Поскольку цилостазол интенсивно метаболизируется печеночными ферментами, он противопоказан пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

## **Противопоказания**

- Известная гиперчувствительность к цилостазолу или любому из вспомогательных веществ.
- Тяжелая почечная недостаточность: клиренс креатинина ≤ 25 мл / мин
- Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность
- Хроническая сердечная недостаточность

- Беременность
- Пациенты с любой известной предрасположенностью к кровотечению (например, активное пептическое изъязвление, недавний [в течение шести месяцев] геморрагический инсульт, пролиферативная диабетическая ретинопатия, плохо контролируемая гипертензия)
- Пациенты с любой историей желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков или многоочаговой вентрикулярной эктопией, независимо от того, получают ли они адекватное лечение, и у пациентов с удлинением интервала QTc
- Пациенты с историей тяжелой тахиаритмии
- Пациенты, получавшие одновременно два или более дополнительных антиагреганта или антикоагулянта (например, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель, гепарин, варфарин, аценокумарол, дабигатран, ривароксабан или апиксабан)
- Пациенты с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда в течение последних 6 месяцев или коронарным вмешательством в течение последних 6 месяцев.

## **Особые предупреждения и меры предосторожности при использовании**

Пригодность лечения цилостазолом следует тщательно рассмотреть наряду с другими вариантами лечения, такими как реваскуляризация.

В зависимости от механизма действия цилостазол может вызывать тахикардию, сердцебиение, тахиаритмию и / или гипотензию. Увеличение частоты сердечных сокращений, связанное с цилостазолом, составляет приблизительно от 5 до 7 ударов в минуту; следовательно, у пациентов с риском это может вызвать стенокардию.

Пациенты, которые могут подвергаться повышенному риску серьезных сердечных побочных эффектов в результате увеличения частоты сердечных сокращений, например Пациенты со стабильной ишемической болезнью должны тщательно контролироваться во время лечения цилостазолом, в то время как применение цилостазола у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда / коронарным вмешательством в течение последних 6 месяцев или в анамнезе тяжелой тахиаритмии противопоказано.

Следует соблюдать осторожность при назначении цилостазола пациентам с эктопией предсердий или желудочков, а также пациентам с фибрилляцией или трепетанием предсердий.

Пациентам следует предупредить сообщать о любых эпизодах кровотечения или легких кровоподтеков во время терапии. В случае кровотечения из сетчатки прием цилостазола следует прекратить.

Из-за эффекта ингибирования агрегации тромбоцитов цилостазола возможно, что повышенный риск кровотечения возникает в сочетании с хирургическим вмешательством

(включая небольшие инвазивные измерения, такие как удаление зуба) Если пациент подвергается плановой операции, и антиагрегантный эффект не требуется, цилостазол следует прекратить за 5 дней до операции. Были редкие или очень редкие сообщения о гематологических нарушениях, включая тромбоцитопению, лейкопению, агранулоцитоз, панцитопению и апластическую анемию. Большинство пациентов выздоровели после отмены цилостазола. Однако в некоторых случаях панцитопения и апластическая анемия имели летальный исход.

В дополнение к сообщению об эпизодах кровотечения и легких кровоподтеков, пациенты должны быть предупреждены о том, что они должны незамедлительно сообщать о любых других признаках, которые также могут указывать на раннее развитие дискразии крови, такой как гипертермия и боль в горле. Полный анализ крови должен быть выполнен, если есть подозрение на инфекцию или есть какие-либо другие клинические признаки дискразии крови. Cilostazol следует прекратить незамедлительно, если есть клинические или лабораторные признаки гематологических нарушений.

В случае пациентов, получающих сильные ингибиторы для CYP3A4 или CYP2C19, уровни цилостазола в плазме были увеличены. В таких случаях рекомендуется дозировка цилостазола 50 мг два раза в день.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении цилостазола с любым другим средством, которое может снизить артериальное давление из-за вероятности наличия дополнительного гипотензивного эффекта с рефлекторной тахикардией.

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении цилостазола с любыми другими агентами, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

### *Ингибиторы агрегации тромбоцитов*

Цилостазол является ингибитором ФДЭ III с антиагрегантной активностью. В клинических исследованиях на здоровых субъектах цилостазол давали 150 мг два раза в день. в течение пяти дней не привело к продлению времени кровотечения.

### *Ацетилсалициловая кислота (ASA)*

Кратковременное ( $\leq 4$  дня) совместное введение АСК с цилостазолом предполагало 23-25% -ное увеличение ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *ex vivo* по сравнению с одним АСА.

Не было явных тенденций к большей частоте побочных эффектов геморрагического синдрома у пациентов, принимающих цилостазол и АСК, по сравнению с пациентами, принимающими плацебо и эквивалентные дозы АСК.

### *Клопидогрел и другие антиагреганты*

Одновременный прием цилостазола и клопидогрела не оказывал влияния на количество

тромбоцитов, время протромбина (PT) или частичное время активации тромбопластина (aPTT). Все здоровые субъекты в исследовании имели пролонгированное время кровотечения только на клопидогреле, и одновременный прием с цилостазолом не приводил к значительному дополнительному эффекту на время кровотечения. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении цилостазола с любым препаратом, который ингибирует агрегацию тромбоцитов. Следует рассмотреть возможность мониторинга времени кровотечения с интервалами. Лечение цилостазолом противопоказано пациентам, получающим два или более дополнительных антиагрегантов / антикоагулянтов.

Более высокая частота кровотечений наблюдалась при одновременном применении клопидогреля, АСК и цилостазола в исследовании CASTLE.

#### *Устные антикоагулянты, такие как варфарин*

В клинических исследованиях с однократной дозой не наблюдалось ингибирования метаболизма варфарина или влияния на параметры коагуляции (PT, aPTT, время кровотечения). Тем не менее, пациентам, получающим как цилостазол, так и любые антикоагулянтные средства, рекомендуется соблюдать осторожность, и для снижения вероятности кровотечения необходим частый мониторинг.

Лечение цилостазолом противопоказано пациентам, получающим два или более дополнительных антиагрегантов / антикоагулянтов.

#### *Ингибиторы цитохрома P-450 (CYP)*

Цилостазол интенсивно метаболизируется ферментами CYP, особенно CYP3A4 и CYP2C19, и в меньшей степени CYP1A2. Дегидро-метаболит, который в 4-7 раз сильнее цилостазола в ингибировании агрегации тромбоцитов, по-видимому, образуется главным образом через CYP3A4. 4'''-транс-гидроксид-метаболит с эффективностью в одну пятую от цилостазола, по-видимому, образуется главным образом через CYP2C19. Следовательно, лекарственные средства, ингибирующие CYP3A4 (например, некоторые макролиды, азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз) или CYP2C19 (например, ингибиторы протонной помпы, ИПП) увеличивают общую фармакологическую активность и могут усиливать нежелательные эффекты цилостазола. Следовательно, для пациентов, одновременно принимающих сильные ингибиторы CYP3A4 или CYP2C19, рекомендуемая доза составляет 50 мг два раза в день.

Введение цилостазола с эритромицином (ингибитором CYP3A4) привело к увеличению AUC цилостазола на 72%, что сопровождалось 6-процентным увеличением AUC дегидро-метаболита и 119-процентным увеличением AUC 4'''-транс-гидроксид метаболит.

Исходя из AUC, общая фармакологическая активность цилостазола увеличивается на 34% при одновременном назначении с эритромицином. Основываясь на этих данных, рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг два раза в день в присутствии эритромицина и подобных агентов (например, кларитромицина).

Совместное введение кетоконазола (ингибитора CYP3A4 с цилостазолом привело к увеличению AUC цилостазола на 117%, что сопровождалось снижением AUC дегидро-

метаболита на 15% и увеличением AUC 4` - на 87% транс-гидрокси метаболит. Исходя из AUC, общая фармакологическая активность цилостазола увеличивается при введении вместе с кетоконазолом на 35%. Исходя из этих данных, рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг два раза в сутки в присутствии кетоконазола и подобных агентов (например, итраконазол).

Введение цилостазола с дилтиаземом (слабым ингибитором CYP3A4) привело к увеличению AUC цилостазола на 44%, что сопровождалось увеличением AUC дегидро-метаболита на 4% и увеличением AUC 4` - на 43%. транс-гидрокси метаболит.

Исходя из AUC, общая фармакологическая активность цилостазола увеличивается на 19% при совместном применении с дилтиаземом. Основываясь на этих данных, корректировка дозы не требуется.

Введение однократной дозы 100 мг цилостазола с 240 мл грейпфрутового сока (ингибитор кишечного CYP3A4) не оказало заметного влияния на фармакокинетику цилостазола. Основываясь на этих данных, корректировка дозы не требуется. Клинически значимое воздействие на цилостазол все еще возможно при больших количествах грейпфрутового сока.

Введение цилостазола с омепразолом (ингибитором CYP2C19) увеличивало AUC цилостазола на 22%, что сопровождалось повышением AUC дегидро-метаболита на 68% и снижением AUC 4\\\'-транс-гидрокси-метаболита на 36% , На основании AUC общая фармакологическая активность увеличивается на 47% при совместном введении с омепразолом. На основании этих данных рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг два раза в сутки в присутствии омепразола. Цитохромные ферментные субстраты P-450

Было показано, что цилостазол увеличивает AUC ловастатина (чувствительного субстрата для CYP3A4) и его β-гидроксикислоты на 70%. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении цилостазола с субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизапридом, галофантрином, пимозидом, производными спорыньи). Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении статинов, метаболизируемых CYP3A4, например симвастатина, аторвастатина и ловастатина.

#### *Индукторы цитохрома P-450*

Влияние индукторов CYP3A4 и CYP2C19 (таких как карбамазепин, фенитоин, рифампицин и зверобой) на фармакокинетику цилостазола не проводилось. Антиагрегантный эффект теоретически может быть изменен и должен тщательно контролироваться при одновременном введении цилостазола с индукторами CYP3A4 и CYP2C19.

В клинических испытаниях курение (которое вызывает CYP1A2) снизило концентрацию цилостазола в плазме на 18%.

#### *Другие потенциальные взаимодействия*

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении цилостазола с любым другим средством, которое может снизить артериальное давление из-за вероятности наличия дополнительного гипотензивного эффекта с рефлекторной

тахикардией.

## **Беременность и кормление грудью**

Нет достаточных данных о применении цилостазола у беременных. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Плетал не должен использоваться во время беременности.

### *Лактация*

В исследованиях на животных сообщалось о переносе цилостазола в грудное молоко. Экскреция цилостазола в грудное молоко неизвестна. Из-за потенциального вредного воздействия на грудь новорожденного, которую кормят лечащей матерью, использование Pletal не рекомендуется во время кормления грудью.

### *Фертильность*

Цилостазол обратимо нарушал фертильность у самок мышей, но не у других видов животных. Клиническое значение неизвестно.

## **Влияние на способность управлять автомобилем и использовать машины**

Cilostazol может вызвать головокружение, и пациенты должны быть предупреждены, чтобы проявлять осторожность, прежде чем они будут водить автомобиль.

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми побочными эффектами при приеме Плетала являются:

*организм в целом:* боль в животе, боль в спине, головная боль, инфекция.

*ССС:* сердцебиение, тахикардия.

*Система пищеварения:* диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота.

*Метаболические нарушения:* периферические отеки.

*Опорно-двигательный аппарат:* боль в мышцах.

*Нервная система:* головокружение, шаткость.

*Система органов дыхания:* усиление кашля, фарингит, ринит.

## **Передозировка**

Информация об острой передозировке у людей ограничена. Можно ожидать, что признаки и симптомы будут сопровождаться сильной головной болью, диареей, тахикардией и, возможно, сердечной аритмией.

Пациенты должны наблюдаться и получать поддерживающее лечение. Желудок должен быть опорожнен индуцированной рвотой или промыванием, в зависимости от ситуации.

## **Условия хранения**

При температуре не выше 25 С, в месте без доступа для детей.

## **Срок годности**

3 года.

## **Категория отпуска**

По рецепту.