Инструкция по применению
Плетакс Таблетки 50 мг 30 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Фармпроект
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Цилостазол
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 50 мг

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Действующее вещество

Цилостазол

Состав

1 таблетка содержит: Действующее вещество: цилостазол 50,0 мг. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный прежелатинизированный 81,8 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Ml02) 26,0 мг, кармеллоза кальция 1,5 мг, магния стеарат 1,7 мг, гипромеллоза 19,0 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Цилостазол легко всасывается при приеме внутрь. По сравнению с приемом препарата натощак максимальная концентрация (Cmax) на 16% выше после приема препарат через 30 минут после приема пищи и на 93% - при приеме через 2 ч после приема пищи. Максимальная концентрация (Cmax) 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 цилостазола в крови достигается через 4 дня. 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 неизмененным цилостазолом. Концентрация в плазме крови (измеренная по величие AUC) дегидроцилостазола и 4'-транс-гидроксицилостазола составляет соответственно ~ 41% и ~ 12% концентрации цилостазола. Связь цилостазола с белками плазмы крови (преимущественно с альбуминами) составляет 95-98%. Дегидроцилостазол и 4'-гранс-гидроксицилостазол связываются с белками плазмы крови соответственно на 97,4% и на 66%. 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 ферментов микросомального перекисного окисления. Цилостазол выводится из организма преимущественно с мочой (74 %), оставшийся препарат выводится с калом. В моче неизмененный цилостазол практически не определяется. Менее 2% принятой дозы препарата выводится с мочой в форме дегидроцилостазола. Примерно 30% принятой дозы выводится с мочой 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 наблюдаемые периоды полувыведения. Особые группы пациентов Почечная недостаточность Установлено, что у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью свободная фракция цилостазола на 27% выше, а показатели Cmax и AUC неизмененного цилостазола - соответственно на 29% и 39% ниже, чем у лиц с нормальной почечной функцией. Показатели Cmax 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 Cmax и AUC 4’-транс-гидроксицилостазола (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). 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. Возраст и пол В исследованиях с участием здоровых добровольцев в возрасте 50-80 лет установлено, что возраст и пол не оказывают существенного влияния на фармокинетику цилостазола.

Показания

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.

Способ применения и дозы

Внутрь. Рекомендуемая дозировка цилостазола составляет 100 мг два раза в сутки. Следует принимать цилостазол за 30 минут до приема пищи. При приеме цилостазола во время еды отмечается увеличение максимальной концентрации (Cmax) в плазме крови, что может ассоциироваться с увеличением частоты нежелательных явлений. В случае пропуска приема препарата необходимо принять следующую таблетку в обычное время. Не следует принимать двойную дозу цилостазола. Терапию цилостазол ом следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения перемежающей хромоты. Врач должен повторно оценить состояние пациента через 3 месяца лечения. Если терапия цилостазолом не оказывает адекватного действия или не наблюдается уменьшения выраженности симптомов перемежающей 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), направленные на уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений. Цилостазол не является заменой указанного лечения. Применение в особых группах пациентов Пожилой возраст Отсутствуют специальные требования к изменению дозировки цилостазола у пожилых пациентов. Почечная недостаточность У пациентов с клиренсом креатинина >25 мл/мин изменение дозировки не требуется. Цилостазол противопоказан к применению у пациентов с клиренсом креатинина ⩽25 мл/мин. Печеночная недостаточность У пациентов с легкой печеночной недостаточностью изменение дозировки не требуется. Отсутствует опыт применения цилостазола у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью. Так как цилостазол в значительной степени метаболизируется ферментами микросомального окисления печени, применение препарата противопоказано у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью. Одновременный прием мощных ингибиторов CYP3A4 или CYP2C19 У пациентов, получающих препараты, которые оказывают мощное ингибирующее действие на CYP3A4 (например, некоторые макролиды), или препараты, которые оказывают мощное ингибирующее действие на CYP2C19 (например, омепразол) следует уменьшить дозу цилостазола до 50 мг два раза в сутки.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к цилостазолу или любому другому компоненту препарата, - Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ⩽ 25 мл/мин), - Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность, - Хроническая сердечная недостаточность, - Предрасположенность к кровотечениям (например, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно [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, - Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, - Инвазивное вмешательство на коронарных артериях в течение последних 6 месяцев, - Одновременное применение двух и более антиагрегантных или антикоагулянтных лекарственных средств (например, ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, гепарина, варфарина, аценокумарола, дабигатрана, ривароксабана или апиксабана), - Одновременное применение мощных ингибиторов CYP3A4 или CYP2C19 (например, циметидина, дилтиазема, эритромицина, кетоконазола, лансопразола, омепразола и ингибиторов протеазы ВИЧ-1), - Беременность, - Период грудного вскармливания, - Возраст младше 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Данные о применении цилостазола у беременных отсутствуют. В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что цилостазол обладает репродуктивной токсичностью. Применение цилостазола во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что цилостазол проникает в 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.

Побочные действия

Наиболее часто сообщаемыми побочными эффектами в клинических исследованиях были головная боль (> 30%), диарея и нарушения стула (>15% каждый). Эти побочные эффекты были легкой и умеренной степени интенсивности. Нежелательные

реакции по частоте возникновения были классифицированы следующим образом: очень часто (⩾1/10), часто (⩾1/100 и <1/10), нечасто (⩾1/1 000 и <1/100), редко (⩾1 /10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Часто: экхимоз. Нечасто: анемия. Редко: увеличения времени кровотечения, тромбоцитоз. Частота неизвестна: склонность к кровотечениям, тромбоцитопения, гранулоцитопия, агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, апластическая анемия. Нарушения со стороны иммунной системы Нечасто: аллергические реакции. Нарушения со стороны обмена веществ и питания Часто: отеки (периферические отеки, отек лица), анорексия. Нечасто: гипергликемия, сахарный диабет. Нарушения психики Нечасто: беспокойство. Нарушения со стороны нервной системы Очень часто: головная боль Часто: головокружение. Нечасто: бессонница, нарушение сна (необычные сновидения), внутричерепное кровоизлияние. Частота неизвестна: парез, гипестезия. Нарушения со стороны органа зрения Часто: внутриглазное кровоизлияние. Частота неизвестна: конъюнктивит. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения Частота неизвестна: звон в ушах. Нарушения со стороны сердца Часто: сердцебиение, тахикардия, стенокардия, аритмия, желудочковые экстрасистолы. Нечасто: инфаркт миокарда, фибрилляция предсердия, хроническая сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия, синкопальное состояние. Нарушения со стороны сосудов Часто: ортостатическая гипотензия. Нечасто: приливы жара, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Часто: ринит, фарингит. Нечасто: одышка (диспноэ), пневмония, кашель, легочное кровотечение, кровотечение из дыхательных путей. Частота неизвестна: интерстициальная пневмония. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Очень часто: диарея, нарушения стула. Часто: тошнота, рвота, диспепсия, метеоризм, боль в животе, желудочно-кишечные кровотечения. Нечасто: гастрит. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Частота неизвестна: гепатит, отклонение показателей функции печени от нормальных значений, желтуха. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Часто: кожная сыпь, кожный зуд. Нечасто: экзема, кожные высыпания, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница, подкожное кровоизлияние. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Нечасто: миалгия, внутримышечные гематомы. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Редко: почечная недостаточность, нарушение функции почек. Частота неизвестна: гематурия, поллакурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения Часто: боль в груди, астения. Нечасто: озноб, недомогание. Частота неизвестна: пирексия, боль. Лабораторные и инструментальные данные Частота неизвестна: повышение содержания мочевой кислоты в крови, повышение

содержания мочевины в крови, повышение содержания креатинина в крови. Увеличение частоты возникновения сердцебиения и периферических отеков отмечалось при применении цилостазола в сочетании с другими вазодилататорами, вызывающими рефлекторную тахикардию (например, с дигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов). Цилостазол сам по себе повышает риск кровотечения, и этот риск может быть дополнительно увеличен при одновременном применении цилостазола с любым другим лекарственным препаратом, обладающим таким же потенциалом. Риск внутриглазного кровоизлияния может быть повышен у пациентов с сахарным диабетом. Установлена более высокая частота возникновения диареи и учащенного сердцебиения у пациентов старше 70 лет.

Передозировка

Симптомы Информация об острой передозировке цилостазола у человека ограничена. Ожидаемые симптомы передозировки: выраженная головная боль, диарея, тахикардия, артериальная гипотензия, нарушения сердечного ритма. Лечение Симптоматическое. При возникновении передозировки необходимо тщательное наблюдение и обследование пациента. Необходимо очистить желудок, вызвав рвоту, или выполнить промывание желудка в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Вследствие высокой степени связи с белками плазмы гемодиализ и перитонеальный диализ практически неэффективны.

Взаимодействие с другими препаратами

Ацетилсалициловая кислота Краткосрочное (в течение < 4 дней) одновременное применение цилостазола и ацетилсалициловой кислоты приводит к увеличению на 23-25% АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в условиях ex vivo по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. В связи с увеличением риска возникновения кровотечений при одновременном применении с цилостазолом необходимо тщательное наблюдение. Клопидогрел и другие антиагрегантные лекарственные средства В исследовании у здоровых добровольцев одновременное применение цилостазола с клопидогрелом не оказывало никакого влияния на количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). При применении клопидогрела как в виде монотерапии, так и в сочетании с цилостазолом, у здоровых добровольцев увеличивалось время кровотечения. Прием цилостазола не приводил к дополнительному значимому удлинению времени кровотечения. Тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любым препаратом, ингибирующим агрегацию тромбоцитов.

Рекомендуется регулярно контролировать время кровотечения. Применение цилостазола противопоказано пациентам, получающим одновременно два или более антиагрегантных и/или антикоагулянтных лекарственных средства. 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. Применение цилостазола противопоказано пациентам, получающим одновременно два или более антиагрегантных и/или антикоагулянтных лекарственных средства. Ингибиторы изоферментов цитохрома Р450 В печени цилостазол в основном метаболизируется под воздействием ферментов цитохрома Р450, преимущественно CYP3A4 и CYP2C19 и, в меньшей степени, CYP1A2. Считается, что дегидроцилостазол, в 4-7 раз превосходящий цилостазол по способности ингибировать агрегацию тромбоцитов, образуется в основном при участии CYP3A4. 4'- транс-гидроксицилостазол, обладающий в пять раз менее выраженной способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов, образуется в основном под действием CYP2C19. Соответственно, препараты, ингибирующие CYP3A4 (например, некоторые макролиды [эритромицин, кларитромицин], азольные противогрибковые препараты [кетоконазол, итраконазол], ингибиторы протеаз ВИЧ) и CYP2C19 (например, ингибиторы протонной помпы [омепразол, эзомепразол]) увеличивают общую фармакологическую активность цилостазола и могут способствовать усилению его нежелательных эффектов. Соответственно, пациентам, получающим мощные ингибиторы CYP3A4 или CYP2C19, рекомендуется назначать цилостазол в дозе 50 мг 2 раза в сутки. Эритромицин При одновременном приеме цилостазола с эритромицином (мощный ингибитор CYP3A4) 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%. Рекомендуется уменьшение дозы цилостазола до 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эритромицином и другими препаратами данной группы (например, с кларитромицином). Кетоконазол При одновременном приеме цилостазола с кетоконазолом (мощный ингибитор CYP3A4) 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 34%. Рекомендуется уменьшение дозы цилостазола до 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с кетоконазолом и другими препаратами данной группы

(например, с итраконазолом). Дилтиазем 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. Грейпфрутовый сок 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 грейпрутового сока в большем количестве может оказывать влияние на фармакокинетику цилостазола. Омепразол При одновременном приеме цилостазола с омепразолом (мощный 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%. Рекомендуется уменьшение дозы цилостазола до 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с омепразолом. Субстраты изоферментов цитохрома P450 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 цилостазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), метаболизирующими при участии CYP3A4 (симвастатин, аторвастатин и ловастатин). Индукторы изоферментов цитохрома P450 Воздействие препаратов, увеличивающих активность CYP3A4 и CYP2C19 (таких, как карбамазепин, фенитоин, рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного), на фармакокинетику цилостазола не изучалось. При одновременном приеме теоретически возможно снижение антиагрегантного эффекта цилостазола, поэтому необходимо регулярно контролировать время кровотечения. В клинических исследованиях установлено, что курение (фактор, усиливающий активность CYP1A2) уменьшает концентрацию цилостазола в плазме крови на 18%. Прочие препараты Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любыми препаратами, снижающими артериальное давление (в т.ч. с нитратами и ингибиторами фосфодиэстеразы-5), поскольку возможен аддитивный эффект с развитием артериальной гипотензии и рефлекторной тахикардии.

Особые указания

Перед началом терапии цилостазолом следует оценить возможность назначения других способов лечения, таких как хирургическая реваскуляризация или консервативная терапия. За счет механизма 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). Пациенты, имеющие повышенный риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений вследствие увеличения частоты сердечного ритма (например, пациенты со стабильной ИБС), нуждаются в тщательном наблюдении во время лечения цилостазолом. Применение цилостазола противопоказано у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда/инвазивным вмешательством на коронарных артериях в течение последних 6 месяцев, а также у пациентов с тяжелой тахиаритмией в анамнезе. Необходимо соблюдать осторожность при назначении цилостазола пациентам с предсердной или желудочковой экстрасистолией, а также пациентам с фибрилляцией предсердий или трепетанием предсердий. Следует предупредить пациента о необходимости сообщать о любом случае кровотечения или появления «синяка» (подкожной гематомы) при небольшом ушибе. В случае развития кровоизлияния в сетчатку глаза прием цилостазола необходимо прекратить. 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 антиагрегантное действие нежелательно) цилостазол следует отменить за 5 дней до операции. Сообщалось о редких или очень редких случаях гематологических нарушениях, включая тромбоцитопению, лейкопению, агранулоцитоз, панцитопению или аплатическую анемию. В большинстве случаев эти нарушения проходили после прекращения приема цилостазола. Однако в нескольких случаях панцитопения и апластическая анемия привели к летальному исходу. 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 выполнить развернутый анализ крови при подозрении на инфекцию или при появлении клинических симптомов гематологических осложнений. Необходимо немедленно прекратить прием цилостазола в случае появления клинических симптомов или лабораторных признаков гематологических осложнений. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с лекарственными препаратами, снижающими артериальное давление (возможность

аддитивного действия с развитием артериальной гипотензии и рефлекторной тахикардии) а также снижающими свертываемость крови или ингибирующими агрегацию тромбоцитов. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Цилостазол может вызывать головокружение. Рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами в период лечения.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.