

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions

PLETAAL[®] TABLETS 50 MG AND 100 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pletaal[®] 50 mg tablets

Pletaal[®] 100 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One tablet contains 50 mg of cilostazol.

One tablet contains 100 mg of cilostazol.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

White, round, flat faced tablets debossed with “OG31” on one side.

White, round, flat faced tablets debossed with “OG30” on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Pletaal[®] is indicated for the improvement of the maximal and pain-free walking distances in patients with intermittent claudication, who do not have rest pain and who do not have evidence of peripheral tissue necrosis (peripheral arterial disease Fontaine stage II).

Pletaal[®] is for second-line use, in patients in whom lifestyle modifications (including stopping smoking and [supervised] exercise programs) and other appropriate interventions have failed to sufficiently improve their intermittent claudication symptoms.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dosage of cilostazol is 100 mg twice a day. Cilostazol should be taken 30 minutes before breakfast and the evening meal. Taking cilostazol with food has been shown to increase the maximum plasma concentrations (C_{max}) of cilostazol, which may be associated with an increased frequency of adverse reactions.

Cilostazol should be initiated by physicians experienced in the management of intermittent claudication (see also section 4.4).

The physician should reassess the patient after 3 months of treatment with a view to discontinuing cilostazol where an inadequate effect is observed or symptoms have not been improved.

Patients receiving treatment with cilostazol should continue with their life-style modifications (smoking cessation and exercise), and pharmacological interventions (such as lipid lowering and

antiplatelet treatment) to reduce the risk of cardiovascular events. Cilostazol is not a substitute for such treatments.

Reduction of the dose to 50 mg twice daily is recommended in patients receiving medicines that strongly inhibit CYP3A4, for example some macrolides, azole antifungals, protease inhibitors, or medicines that strongly inhibit CYP2C19, for example omeprazole (see sections 4.4 and 4.5).

The elderly

There are no special dosage requirements for the elderly.

Paediatric population

Safety and efficacy in children have not been established.

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with a creatinine clearance of > 25 ml/min. Cilostazol is contraindicated in patients with a creatinine clearance of ≤ 25 ml/min.

Hepatic impairment

No dosage adjustment is necessary in patients with mild hepatic disease. There are no data in patients with moderate or severe hepatic impairment. Since cilostazol is extensively metabolized by hepatic enzymes, it is contraindicated in patients with moderate or severe hepatic impairment.

4.3 Contraindications

- Known hypersensitivity to cilostazol or to any of the excipients
- Severe renal impairment: creatinine clearance of ≤ 25 ml/min
- Moderate or severe hepatic impairment
- Congestive heart failure
- Pregnancy
- Patients with any known predisposition to bleeding (e.g. active peptic ulceration, recent [within six months] haemorrhagic stroke, proliferative diabetic retinopathy, poorly controlled hypertension)
- Patients with any history of ventricular tachycardia, ventricular fibrillation or multifocal ventricular ectopics, whether or not adequately treated, and in patients with prolongation of the QTc interval
- Patients with a history of severe tachyarrhythmia
- Patients treated concomitantly with two or more additional antiplatelet or anticoagulant agents (e.g. acetylsalicylic acid, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban or apixaban)
- Patients with unstable angina pectoris, myocardial infarction within the last 6 months, or a coronary intervention in the last 6 months.

4.4 Special warnings and precautions for use

The suitability of treatment with cilostazol should be carefully considered alongside other treatment options such as revascularisation.

Based on its mechanism of action, cilostazol may induce tachycardia, palpitation, tachyarrhythmia and/or hypotension. The increase in heart rate associated with cilostazol is approximately 5 to 7 bpm; in patients at risk this consequently may induce angina pectoris.

Patients who may be at increased risk for serious cardiac adverse events as a result of increased heart rate, e.g. patients with stable coronary disease, should be closely monitored during treatment with

cilostazol, while the use of cilostazol in patients with unstable angina pectoris, or myocardial infarction/coronary intervention within the last 6 months, or a history of severe tachyarrhythmia is contraindicated (see section 4.3).

Caution should be exercised when prescribing cilostazol for patients with atrial or ventricular ectopy and patients with atrial fibrillation or flutter.

Patients should be warned to report any episode of bleeding or easy bruising whilst on therapy. In case of retinal bleeding administration of cilostazol should be stopped. Refer to sections 4.3 and 4.5 for further information on bleeding risks.

Due to cilostazol's platelet aggregation inhibitory effect it is possible that an increased bleeding risk occurs in combination with surgery (including minor invasive measurements like tooth extraction). If a patient is to undergo elective surgery and antiplatelet effect is not necessary, cilostazol should be stopped 5 days prior to surgery.

There have been rare or very rare reports of haematological abnormalities including thrombocytopenia, leucopenia, agranulocytosis, pancytopenia and aplastic anaemia (see section 4.8). Most patients recovered on discontinuation of cilostazol. However, some cases of pancytopenia and aplastic anaemia had a fatal outcome.

In addition to reporting episodes of bleeding and easy bruising, patients should be warned to promptly report any other signs which might also suggest the early development of blood dyscrasia such as pyrexia and sore throat. A full blood count should be performed if infection is suspected or there is any other clinical evidence of blood dyscrasia. Cilostazol should be discontinued promptly if there is clinical or laboratory evidence of haematological abnormalities.

In the case of patients receiving strong inhibitors for CYP3A4 or CYP2C19, plasma levels of cilostazol were shown to be increased. In such cases, a cilostazol dosage of 50 mg twice daily is recommended (see section 4.5 for further information).

Caution is needed when co-administering cilostazol with any other agent which has the potential to reduce blood pressure due to the possibility that there may be an additive hypotensive effect with a reflex tachycardia. Refer also to section 4.8.

Caution should be exercised when co-administering cilostazol with any other agents that inhibit platelet aggregation. Refer to sections 4.3 and 4.5.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Inhibitors of platelet aggregation

Cilostazol is a PDE III inhibitor with antiplatelet activity. In a clinical study in healthy subjects, cilostazol given 150mg b.i.d. for five days did not result in prolongation of bleeding time.

Acetylsalicylic Acid (ASA)

Short term (≤ 4 days) co-administration of ASA with cilostazol suggested a 23-25% increase in inhibition of ADP-induced *ex vivo* platelet aggregation when compared to ASA alone.

There were no apparent trends toward a greater frequency of haemorrhagic adverse effects in patients taking cilostazol and ASA compared to patients taking placebo and equivalent doses of ASA.

Clopidogrel and other antiplatelet drugs

Concomitant administration of cilostazol and clopidogrel did not have any effect on platelet count, prothrombin time (PT) or activated partial thromboplastin time (aPTT). All healthy subjects in the study had a prolongation of bleeding time on clopidogrel alone and concomitant administration with cilostazol did not result in a significant additional effect on bleeding time. Caution is advised when co-

administering cilostazol with any drug that inhibits platelet aggregation. Consideration should be given to monitoring the bleeding time at intervals. Cilostazol treatment is contraindicated in patients receiving two or more additional antiplatelet/anticoagulant agents (see section 4.3). A higher rate of haemorrhage was observed with the concomitant use of clopidogrel, ASA and cilostazol in the CASTLE trial.

Oral Anticoagulants like warfarin

In a single-dose clinical study, no inhibition of the metabolism of warfarin or an effect on the coagulation parameters (PT, aPTT, bleeding time) was observed. However, caution is advised in patients receiving both cilostazol and any anticoagulant agent, and frequent monitoring is required to reduce the possibility of bleeding.

Cilostazol treatment is contraindicated in patients receiving two or more additional antiplatelet/anticoagulant agents (see section 4.3).

Cytochrome P-450 (CYP) enzyme inhibitors

Cilostazol is extensively metabolised by CYP enzymes, particularly CYP3A4 and CYP2C19 and to a lesser extent CYP1A2. The dehydro metabolite, which has 4-7 times the potency of cilostazol in inhibiting platelet aggregation, appears to be formed primarily via CYP3A4. The 4'-trans-hydroxy metabolite, with potency one-fifth that of cilostazol, appears to be formed primarily via CYP2C19. Therefore, drugs inhibiting CYP3A4 (e.g., some macrolides, azole antifungals, protease inhibitors) or CYP2C19 (like proton pump inhibitors, PPIs) increase the total pharmacological activity and could have the potential to enhance the undesirable effects of cilostazol. Consequently, for patients concomitantly taking strong CYP3A4 or CYP2C19 inhibitors the recommended dose is 50 mg twice daily (see section 4.2).

Administration of cilostazol with erythromycin (an inhibitor of CYP3A4) resulted in an increase in the AUC of cilostazol by 72%, accompanied by a 6% increase in AUC of the dehydro metabolite and a 119% increase in AUC of the 4'-trans-hydroxy metabolite. Based on AUC, the overall pharmacological activity of cilostazol increases 34% when co-administered with erythromycin. Based on these data, the recommended dose of cilostazol is 50 mg bid in the presence of erythromycin and similar agents (e.g., clarithromycin).

Co-administration of ketoconazole (an inhibitor of CYP3A4 with cilostazol resulted in a 117% increase in the AUC of cilostazol, accompanied by a 15% decrease in the AUC of the dehydro metabolite and a 87% increase in the AUC of the 4'-trans-hydroxy metabolite. Based on AUC, the overall pharmacological activity of cilostazol increases 35% when co-administered with ketoconazole. Based on these data, the recommended dose of cilostazol is 50 mg bid in the presence of ketoconazole and similar agents (e.g., itraconazole).

Administration of cilostazol with diltiazem (a weak inhibitor of CYP3A4) resulted in an increase in the AUC of cilostazol of 44%, accompanied by a 4% increase in AUC of the dehydro metabolite and a 43% increase in the AUC of the 4'-trans-hydroxy metabolite. Based on AUC, overall pharmacological activity of cilostazol increases 19 % when co-administered with diltiazem. Based on these data, no dose adjustment is necessary.

Administration of a single dose of 100 mg cilostazol with 240 ml grapefruit juice (an inhibitor of intestinal CYP3A4) did not have a notable effect on the pharmacokinetics of cilostazol. Based on these data, no dose adjustment is necessary. A clinically relevant effect on cilostazol is still possible at higher quantities of grapefruit juice.

Administration of cilostazol with omeprazole (an inhibitor of CYP2C19) increased the AUC of cilostazol by 22%, accompanied by a 68% increase in the AUC of the dehydro metabolite and a decrease of 36% in the AUC of the 4'-trans hydroxy metabolite. Based on AUC, the overall pharmacological activity increases by 47% when co-administered with omeprazole. Based on these data, the recommended dose of cilostazol is 50 mg bid in the presence of omeprazole.

Cytochrome P-450 enzyme substrates

Cilostazol has been shown to increase the AUC of lovastatin (sensitive substrate for CYP3A4) and its β -hydroxy acid by 70%. Caution is advised when cilostazol is co-administered with CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g., cisapride, halofantrine, pimozone, ergot derivatives). Caution is advised in case of co-administration with statins metabolised by CYP3A4, for example simvastatin, atorvastatin and lovastatin.

Cytochrome P-450 enzyme inducers

The effect of CYP3A4 and CYP2C19 inducers (such as carbamazepine, phenytoin, rifampicin and St. John's wort) on cilostazol pharmacokinetics has not been evaluated. The antiplatelet effect may theoretically be altered and should be carefully monitored when cilostazol is co-administered with CYP3A4 and CYP2C19 inducers.

In clinical trials, smoking (which induces CYP1A2) decreased cilostazol plasma concentrations by 18%.

Other potential interactions

Caution is needed when co-administering cilostazol with any other agent which has the potential to reduce blood pressure due to the possibility that there may be an additive hypotensive effect with a reflex tachycardia.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data in the use of cilostazol in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see Section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Pletal must not be used during pregnancy (see section 4.3).

Lactation

The transfer of cilostazol to breast milk has been reported in animal studies. The excretion of cilostazol in human milk is unknown. Due to the potential harmful effect in the newborn child breast fed by a treated mother, the use of Pletal is not recommended during breast feeding.

Fertility

Cilostazol reversibly impaired fertility of female mice but not in other animal species (see section 5.3). The clinical significance is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Cilostazol may cause dizziness and patients should be warned to exercise caution before they drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse reactions in clinical trials were headache (in > 30%), diarrhoea and abnormal stools (in > 15% each). These reactions were usually of mild to moderate intensity and were sometimes alleviated by reducing the dose.

Adverse reactions reported in clinical trials and in the post-marketing period are included in the table below.

The frequencies correspond with:

Very common	($\geq 1/10$)
Common	($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Uncommon	($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$)
Very rare	($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data)

The frequencies of reactions observed in the post-marketing period are considered unknown (cannot be estimated from the available data).

Blood and the lymphatic system disorders	Common	Ecchymosis
	Uncommon	Anaemia
	Rare	Bleeding time prolonged, thrombocythaemia
	Unknown	Bleeding tendency, thrombocytopenia, granulocytopenia, agranulocytosis, leukopenia, pancytopenia, aplastic anaemia
Immune system disorders	Uncommon	Allergic reaction
Metabolism and nutrition disorders	Common	Oedema (peripheral, face) anorexia
	Uncommon	Hyperglycaemia, Diabetes mellitus
Psychiatric disorders	Uncommon	Anxiety
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Dizziness
	Uncommon	Insomnia, abnormal dreams
	Not known	Paresis, hypoaesthesia
Eye disorders	Unknown	Conjunctivitis
Ear and labyrinth disorders	Unknown	Tinnitus
Cardiac disorders	Common	Palpitation, tachycardia, angina pectoris, arrhythmia, ventricular extrasystoles
	Uncommon	Myocardial infarction, atrial fibrillation, congestive heart failure, supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia, syncope

Vascular disorders	Uncommon	Eye haemorrhage, epistaxis, gastrointestinal haemorrhage, haemorrhage unspecified, orthostatic hypotension
	Unknown	Hot flushes, hypertension, hypotension, cerebral haemorrhage, pulmonary haemorrhage, muscle haemorrhage, respiratory tract haemorrhage, subcutaneous haemorrhage
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Rhinitis, pharyngitis
	Uncommon	Dyspnoea, pneumonia, cough
	Unknown	Interstitial pneumonia
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea, abnormal faeces
	Common	Nausea and vomiting, dyspepsia, flatulence, abdominal pain
	Uncommon	Gastritis
Hepato-biliary disorders	Unknown	Hepatitis, hepatic function abnormal, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash, pruritus
	Unknown	Eczema, skin eruptions, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, urticaria
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	Uncommon	Myalgia
Renal and urinary disorders	Rare	Renal failure, renal impairment
	Unknown	Haematuria, pollakiuria
General disorders and administration site conditions	Common	Chest pain, asthenia
	Uncommon	Chills, malaise
	Unknown	Pyrexia, pain
Investigations	Unknown	Uric acid level increased, blood urea increased, blood creatinine increased

An increase in the frequency of palpitation and peripheral oedema was observed when cilostazol was combined with other vasodilators that cause reflex tachycardia e.g. dihydropyridine calcium channel blockers.

The only adverse event resulting in discontinuation of therapy in $\geq 3\%$ of patients treated with cilostazol was headache. Other frequent causes of discontinuation included palpitation and diarrhoea (both 1.1%).

Cilostazol *per se* may carry an increased risk of bleeding and this risk may be potentiated by co-administration with any other agent with such potential.

The risk of intraocular bleeding may be higher in patients with diabetes.

An increase in the frequency of diarrhoea and palpitation has been found in patients older than 70 years.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via pv.followup@edaegypt.gov.eg

4.9 Overdose

Information on acute overdose in humans is limited. The signs and symptoms can be anticipated to be severe headache, diarrhoea, tachycardia and possibly cardiac arrhythmias.

Patients should be observed and given supportive treatment. The stomach should be emptied by induced vomiting or gastric lavage, as appropriate.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agents, platelet aggregation inhibitor excl. heparin, ATC code: B01A C

From data generated in nine placebo-controlled studies (where 1,634 patients were exposed to cilostazol), it has been demonstrated that cilostazol improves exercise capacity as judged by changes in Absolute Claudication Distance (ACD, or maximal walking distance) and Initial Claudication Distance (ICD, or pain-free walking distance) upon treadmill testing. Following 24 weeks treatment, cilostazol 100 mg b.i.d. increases in mean ACD ranged from 60.4 - 129.1 metres, whilst mean ICD increases ranged from 47.3 - 93.6 metres.

A meta-analysis based on weighted mean differences across the nine studies indicated that there was a significant absolute overall post-baseline improvement of 42 m in maximal walking distance (ACD) for cilostazol 100 mg b.i.d. over the improvement seen under placebo. This corresponds to a relative improvement of 100% over placebo. This effect appeared lower in diabetics than in non-diabetics.

Animal studies have shown cilostazol to have vasodilator effects and this has been demonstrated in small studies in man where ankle blood flow was measured by strain gauge plethysmography. Cilostazol also inhibits smooth muscle cell proliferation in rat and human smooth muscle cells *in vitro*, and inhibits the platelet release reaction of platelet-derived growth factor and PF-4 in human platelets.

Studies in animals and in man (*in vivo* and *ex vivo*) have shown that cilostazol causes reversible inhibition of platelet aggregation. The inhibition is effective against a range of aggregants (including shear stress, arachidonic acid, collagen, ADP and adrenaline); in man the inhibition lasts for up to 12 hours, and on cessation of administration of cilostazol recovery of aggregation occurred within 48-96 hours, without rebound hyperaggregability. Effects on circulating plasma lipids have been examined in patients taking Pletal. After 12 weeks, as compared to placebo, Pletal 100 mg b.i.d. produced a reduction in triglycerides of 0.33 mmol/l (15%) and an increase in HDL-cholesterol of 0.10 mmol/l (10%).

A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IV study was conducted to assess the long-term effects of cilostazol, with focus on mortality and safety. In total, 1,439 patients with intermittent claudication and no heart failure have been treated with cilostazol or placebo for up to three years.

With respect to mortality, the observed 36-month Kaplan-Meier event rate for deaths on study drug with a median time on study drug of 18 months was 5.6% (95%CI of 2.8 to 8.4%) on cilostazol and 6.8% (95% CI of 1.9 to 11.5%) on placebo. Long-term treatment with cilostazol did not raise safety concerns.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following multiple doses of cilostazol 100 mg twice daily in patients with peripheral vascular disease, steady state is achieved within 4 days.

The C_{max} of cilostazol and its primary circulating metabolites increase less than proportionally with increasing doses. However, the AUC for cilostazol and its metabolites increase approximately proportionately with dose. The apparent elimination half-life of cilostazol is 10.5 hours. There are two major metabolites, a dehydro-cilostazol and a 4'-trans-hydroxy cilostazol, both of which have similar apparent half-lives. The dehydro metabolite is 4-7 times as active a platelet antiaggregant as the parent compound and the 4'-trans-hydroxy metabolite is one fifth as active. Plasma concentrations (as measured by AUC) of the dehydro and 4'-trans-hydroxy metabolites are ~41% and ~12% of cilostazol concentrations.

Cilostazol is eliminated predominantly by metabolism and subsequent urinary excretion of metabolites.

The primary isoenzymes involved in its metabolism are cytochrome P-450 CYP3A4, to a lesser extent, CYP2C19, and to an even lesser extent CYP1A2.

The primary route of elimination is urinary (74%) with the remainder excreted in the faeces. No measurable amount of unchanged cilostazol is excreted in the urine, and less than 2% of the dose is excreted as the dehydro-cilostazol metabolite. Approximately 30% of the dose is excreted in the urine as the 4'-trans-hydroxy metabolite. The remainder is excreted as metabolites, none of which exceed 5% of the total excreted.

Cilostazol is 95-98% protein bound, predominantly to albumin. The dehydro metabolite and 4'-trans-hydroxy metabolite are 97.4% and 66% protein bound respectively.

There is no evidence that cilostazol induces hepatic microsomal enzymes.

The pharmacokinetics of cilostazol and its metabolites were not significantly affected by age or gender in healthy subjects aged between 50-80 years.

In subjects with severe renal impairment, the free fraction of cilostazol was 27% higher and both C_{max} and AUC were 29% and 39% lower respectively than in subjects with normal renal function. The C_{max} and AUC of the dehydro metabolite were 41% and 47% lower respectively in the severely renally impaired subjects compared to subjects with normal renal function. The C_{max} and AUC of 4'-trans-hydroxy cilostazol were 173% and 209% greater in subjects with severe renal impairment. The medicine must not be administered to patients with a creatinine clearance <25ml/min (see section 4.3).

There are no data in patients with moderate to severe hepatic impairment and since cilostazol is extensively metabolised by hepatic enzymes, the medicine must not be used in such patients (see section 4.3).

5.3 Preclinical safety data

Cilostazol and several of its metabolites are phosphodiesterase III inhibitors which suppress cyclic AMP degradation, resulting in increased cAMP in a variety of tissues including platelets and blood vessels. As with other positive inotropic and vasodilator agents, cilostazol produced cardiovascular lesions in dogs. Such lesions were not seen in rats or monkeys and are considered species specific. Investigation of QTc in dogs and monkeys showed no prolongation after administration of cilostazol or its metabolites.

Mutagenicity studies were negative in bacterial gene mutation, bacterial DNA repair, mammalian cell gene mutation and mouse *in vivo* bone marrow chromosomal aberrations. In *in vitro* tests on Chinese ovary hamster cells cilostazol produced a weak but significant increase in chromosome aberration frequency. No unusual neoplastic outcomes were observed in two-year carcinogenicity studies in rats at oral (dietary) doses up to 500 mg/kg/day, and in mice at doses up to 1000 mg/kg/day.

In rats dosed during pregnancy, foetal weights were decreased. In addition, an increase in foetuses with external, visceral and skeletal abnormalities was noted at high dose levels. At lower dose levels, retardations of ossification were observed. Exposure in late pregnancy resulted in an increased frequency of stillbirths and lower offspring weights. An increased frequency of retardation of ossification of the sternum was observed in rabbits.

Cilostazol inhibited mouse oocyte maturation *in vitro*, and in female mice caused a reversible impairment of fertility. No effect on fertility was observed in rats or in non-human primates. The relevance to humans is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Corn starch, microcrystalline cellulose, carmellose calcium, hypromellose and magnesium stearate.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4years.

6.4 Special precautions for storage

Store at temperature not exceeding 30°C in a dry place.

6.5 Nature and contents of container

PLETAAL® 50 mg tablets:

Carton box containing 2 strips AL/PVC each containing 10 tablets.

PLETAAL® 100 mg tablets :

Carton box containing 2 strips AL/PVC each containing 10 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Manufactured and distributed by: Egypt Otsuka Pharmaceutical Co., S.A.E. 10th of Ramadan city, A.R.E

Tel.: +20554500097

fax: +20554500064

For reporting of adverse effects : safety.reporting@egyptotsuka.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(s)

PLETAAL® 50 mg tablets: 22912/2017

PLETAAL® 100 mg tablets: 22911/2017

9. DATE OF REVISION OF THE TEXT

June 2017

هذا المنتج الطبي يخضع لرصد إضافي . مما سيتيح التعرف السريع على معلومات السلامة الدوائية الجديدة . ويطلب من مقدمي الرعاية الصحية الإبلاغ عن أي آثار جانبية مشتبه فيها . انظر القسم 4.8 لمعرفة كيفية الإبلاغ عن أي آثار جانبية مشتبه فيها

بليتال® أقراص 50 مجم و100 مجم

1. اسم المنتج الدوائي
بليتال® أقراص 50 مجم
بليتال® أقراص 100 مجم

2. التركيب النوعي والكمي:

يحتوي القرص الواحد على 50 مجم سيلوستازول.
يحتوي القرص الواحد على 100 مجم سيلوستازول.

للقائمة الكاملة للسواغات، انظر القسم: 6.1.

3. الشكل الصيدلاني

أقراص

بيضاء اللون، دائرية الشكل، مُسطّحة الوجه محفور على أحد وجهيها "OG31".
بيضاء اللون، دائرية الشكل، مُسطّحة الوجه محفور على أحد وجهيها "OG30".

4. الخواص السريرية

4.1 دواعي الاستعمال العلاجية

يُستخدَم عقار بليتال® لتحسين أكبر قدر من مسافات السير على الأقدام دون الشعور بألم في المرضى المُصابين بالعَرَج المُتقطّع، والذين لا يشعرون بألم عند الراحة وليس لديهم دليل على وجود نخر بالأنسجة الطرفية (مرض بالشرابين الطرفية في المرحلة الثانية حسب تصنيف فونتين").
عقار بليتال® مَحْصَص للاستخدام في الخط الثاني للعلاج، في المرضى الذين فشل إجراء تعديلات على نمط حياتهم (بما في ذلك التوقف عن التدخين واتباع برامج التمارين الرياضية [تحت إشراف متخصص]) وفشلت التدخلات الأخرى في تحسين أعراض العَرَج المُتقطّع لديهم بشكل كافٍ.

4.2 الجرعات وطريقة الاستعمال

الجرعات

الجرعة المُوصى بها من سيلوستازول هي 100 مجم مرتين يوميًا. يجب تناول سيلوستازول قبل 30 دقيقة من تناول وجبة الإفطار والوجبة المسائية (العشاء). اتضح أن تناول سيلوستازول مع الطعام لزيادة ذروة تركيز سيلوستازول في البلازما (C_{max}) قد يُصاحبه ارتفاع في معدل تكرار التفاعلات العكسية.

يجب بدء عقار سيلوستازول على يد أطباء ذوي خبرة في معالجة العَرَج المُتقطّع (انظر أيضًا قسم: "4.4").

يجب على الطبيب إعادة تقييم المريض بعد 3 أشهر من العلاج وذلك بهدف إيقاف عقار سيلوستازول عند ملاحظة أن تأثيره غير كافٍ أو أن الأعراض لم تتحسن.
يجب على المرضى الذين يتلقون علاجًا بسيلوستازول مواصلة التعديلات المُجرأة على نمط حياتهم (التوقف عن التدخين وممارسة التمارين)، والتدخلات الدوائية (مثل: العلاجات الخافضة للدهون والمضادة للصفائح) لتقليل خطورة التعرُّض لأحداث القلب والأوعية الدموية. سيلوستازول ليس بديلًا عن هذه العلاجات.

يُوصى بخفض الجرعة إلى 50 مجم مرتين يوميًا في المرضى الذين يتلقون الأدوية التي تُثبِّط بقوة إنزيم "CYP3A4"، على سبيل المثال: بعض الماكروليدات، مضادات الفطريات من مجموعة أزول، مثبطات البروتياز، أو الأدوية التي تُثبِّط بقوة إنزيم "CYP2C19"، على سبيل المثال: أوميبرازول (انظر أقسام: "4.4" و"4.5").

كبار السن

لا توجد مُتطلبات خاصّة للجرعة بالنسبة للمرضى من كبار السن.

شريحة المرضى من الأطفال

لم يتم التّأكد من أمان وفعالية العقار في الأطفال.

قصور وظائف الكلى

لا يستلزم الأمر تعديل الجرعة في المرضى الذين لديهم تصفية الكرياتينين < 25 مللي لتر/ دقيقة. يُحظر استخدام سيلوستازول في المرضى الذين لديهم تصفية الكرياتينين ≥ 25 مللي لتر/ دقيقة.

قصور وظائف الكبد

لا يستلزم الأمر تعديل الجرعة في المرضى المُصابين بمرض كبدى خفيف. لا تتوفر أية بيانات عن مرضى القصور الكبدى المعتدل أو الشديد. نظرًا إلى استقلاب سيلوستازول على نطاق واسع عن طريق إنزيمات الكبد، يُحظر استخدامه في المرضى المُصابين بقصور متوسط أو شديد في وظائف الكبد.

4.3 موانع الاستعمال

- الحساسية المفرطة تجاه سيلوستازول أو تجاه أيّ من السواغات (المواد غير الفعّالة).
- القصور الشديد في وظائف الكلى: تصفية الكرياتينين ≥ 25 مللي لتر/ دقيقة
- قصور وظائف الكبد المعتدل أو الشديد.
- هبوط (فشل) القلب الاحتقاني
- الحمل
- المرضى الذين لديهم أي نزعة (ميل) للإصابة بنزيف (على سبيل المثال: وجود فرح هضمية نشطة، سكتة دماغية نزفية حديثة [خلال ستة أشهر]، اعتلال الشبكية السكري التكاثري، ضعف التحكم في ارتفاع ضغط الدّم)
- المرضى الذين لديهم تاريخ مرضي من تسرّع ضربات القلب البطيني، الرجفان البطيني أو الدقات البطينية متعددة البؤر، سواء تم أو لم يتم علاجهم بشكل كافٍ، وفي المرضى الذين لديهم إطالة بفترة "QTc".
- المرضى الذين لديهم تاريخ مرضي من اضطراب النظم التسرّعي الشديد.
- المرضى الذين عُولجوا باثنين أو أكثر من الأدوية المضادة للصفائح الدّموية أو الأدوية المضادة للتخثر (على سبيل المثال: حمض أسيتيل الساليسيليك، كلوبيدوجريل، هيبارين، وارفارين، أسينوگومارول، دابيجاتران، ريفاروكسابان أو أبيكسابان).
- المرضى المُصابون بذبحة صدرية غير مستقرة، احتشاء عضلة القلب خلال الستة أشهر الأخيرة، أو الذين خضعوا لتدخل جراحي في الشرايين التاجية في الستة أشهر الأخيرة.

4.4 تحذيرات واحتياطات خاصّة للاستخدام

مدى ملائمة العلاج بسيلوستازول يجب أن توضع في الاعتبار بعناية إلى جانب خيارات العلاج الأخرى مثل: إعادة التّوعي.

استنادًا إلى آلية عمل الدّواء، قد يُحفّز سيلوستازول تسارع ضربات القلب، الخفقان، اضطراب النظم التسرّعي و/أو انخفاض ضغط الدّم. تبلغ الزيادة في معدل ضربات القلب التي تُصاحب سيلوستازول نحو 5 إلى 7 نبضات في الدقيقة؛ في المرضى المُعرّضين للخطر قد يُحفّز ذلك حدوث الذبحة الصدرية.

المرضى الذين قد يكونون مُعرَّضين لخطورة مرتفعة للإصابة بأحداث عكسية قلبية خطيرة نتيجة زيادة مُعدّل ضربات القلب، على سبيل المثال: يجب أن يخضع المرضى المُصابون بمرض تاجي مستقر للمراقبة الدقيقة أثناء العلاج بسيلوستازول، في حين يُحظر استخدام سيلوستازول في المرضى المُصابين بذبحة صدرية غير مستقرة أو احتشاء عضلة القلب/ الذين خضعوا لتدخل جراحي في الشرايين التاجية خلال الستة أشهر الأخيرة أو الذين لديهم تاريخ مرضي من اضطراب النظم النَّسْرُعيّ الشديد (انظر قسم "4.3").

يجب توخي الحذر عند وصف سيلوستازول للمرضى الذين لديهم انتباز أذيني أو بطيني والمرضى المُصابين بالرجفان أو الخفقان الأذيني.

يجب تنبيه المرضى بالإبلاغ عن أي نوبات نزيف أو سهولة الإصابة بكدمات أثناء الخضوع للعلاج. في حالة الإصابة بنزيف في شبكية العين فيجب إيقاف العلاج بسيلوستازول. يُرجى الرجوع إلى أقسام 4.3 و4.5 لمزيد من المعلومات حول مخاطر النزيف.

نتيجة للتأثير التثبيطي لتكدس الصفائح الدّموية لسيلوستازول من المُمكن أن ترتفع مخاطر الإصابة بنزيف مع الخضوع للجراحة (بما في ذلك الإجراءات الجائرة الصغرى مثل خلع الأسنان). إذا كان المريض سيخضع لجراحة انتقائية والتأثير المضاد للصفائح الدّموية ليس ضرورياً، فيجب التوقف عن تناول سيلوستازول قبل 5 أيام من الجراحة.

كانت هناك تقارير نادرة أو نادرة جداً عن حدوث اضطرابات الدّم بما في ذلك نقص الصفائح الدّموية ونقص كريات الدّم البيضاء وندرة خلايا المحببات وقلة الكريات الشاملة وفقر الدّم اللا تنسجي (انظر قسم 4.8). تعافى معظم المرضى عند التوقف عن تناول سيلوستازول. مع ذلك، بعض حالات قلة الكريات الشاملة وفقر الدّم اللا تنسجي كانت نتائجها مُميّزة. بالإضافة إلى الإبلاغ عن نوبات النزيف وسهولة الإصابة بكدمات، يجب تنبيه المرضى بالإبلاغ فوراً عن أي علامات أخرى قد تُشير أيضاً إلى الإصابة المبكرة باعتلال الدّم مثل:

ارتفاع درجة الحرارة (حمى) والتهاب الحلق. يجب إجراء تعداد كامل لخلايا الدّم إذا تم الاشتباه في وجود عدوى أو كان هناك أي دليل سريري آخر على الإصابة باعتلال الدّم. يجب التوقف عن تناول سيلوستازول فوراً إذا كان هناك دليل سريري أو معلمي على الإصابة باضطرابات في الدّم.

في حال تلقى المرضى مثبطات قوية لإنزيم "CYP3A4" أو "CYP2C19"، انصح ارتفاع مستويات سيلوستازول في البلازما. في هذه الحالات، يُوصى بتناول جرعة من سيلوستازول قدرها 50 مجم مرتين يومياً (انظر قسم: "4.5" لمزيد من المعلومات).

يجب توخي الحذر عند تناول سيلوستازول بالتزامن مع أيّة أدوية أخرى لها القدرة على خفض ضغط الدّم نظراً لإمكانية وجود تأثير إضافي خافض لضغط الدّم مع تسارع ضربات القلب المنعكس. يُرجى أيضاً الرجوع إلى قسم: "4.8"

يجب توخي الحذر عند تناول سيلوستازول بالتزامن مع أي أدوية أخرى تُثبِّط تكدس الصفائح الدّموية. يُرجى الرجوع إلى أقسام 4.3 و4.5.

4.5 التداخل مع المنتجات الدوائية الأخرى وأشكال أخرى من التداخل

مثبطات تكدس الصفائح الدّموية

سيلوستازول هو أحد مثبطات ثنائي إسترز الفوسفات من النوع 3 مع نشاط مضاد للصفائح الدّموية. في دراسة سريرية أجريت على مشاركين أصحاء، لم يُؤد إعطاء سيلوستازول 150 مجم مرتين في اليوم لمدة خمسة أيام إلى إطالة زمن النزف.

حمض أسيتيل الساليسيليك

أدى تناول سيلوستازول بالتزامن مع حمض أسيتيل الساليسيليك على المدى القصير (≥ 4 أيام) إلى زيادة بمقدار 23-25% في تثبيط تكدس الصفائح الدّموية بتحفيز من أدينوزين ثنائي الفوسفات خارج الجسم الحي عند المقارنة مع حمض أسيتيل الساليسيليك بمفرده.

لم تكن هناك اتجاهات واضحة نحو معدّل تكرار أكبر من الآثار العكسية النزفية في المرضى الذين يتناولون سيلوستازول وحمض أسيتيل الساليسيليك بالمقارنة مع المرضى الذين يتناولون العقار المُموّه والجرعات المُكافئة من حمض أسيتيل الساليسيليك.

تناول كلوبيدوجريل مع العقاقير الأخرى المضادة للصفائح الدّموية

التناول المُتزامن لسيلوستازول وكلوبيدوجريل لم يكن له أي تأثير على تعداد الصفائح الدّموية أو زمن البروثرومبين أو زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل. كان لدى جميع المشاركين الأصحاء في الدراسة إطالة في زمن النزف عند تناول كلوبيدوجريل وحده ولم يُؤد التناول المُتزامن مع سيلوستازول إلى تأثير إضافي ملحوظ على زمن النزف. يُنصح بتوخي الحذر عند تناول سيلوستازول بالتزامن مع أي عقار يثبِّط تكدس الصفائح الدّموية. يجب إيلاء الاعتبار لمراقبة زمن النزف في الفواصل الزمنية. يُحظر العلاج بسيلوستازول في المرضى الذين يتلقون دوائين إضافيين أو أكثر مضادين للصفائح الدّموية/ للتخثر (انظر قسم: "4.3").

لُوحظ وجود مُعدّل أكبر للنزيف مع الاستخدام المُتزامن لكلوبيدوجريل وحمض أسيتيل الساليسيليك وسيلوستازول في تجربة "CASTLE".

مضادات التخثر التي يتم تناولها عن طريق الفم مثل: الوارفارين

في دراسة سريرية أجريت بإعطاء جرعة واحدة، لم يُلاحظ حدوث تثبيط لاستقلاب الوارفارين أو وجود تأثير على مُعاملات التجلط (زمن البروثرومبين، زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المُفعّل، زمن النزف). مع ذلك، يُنصح بتوخي الحذر في المرضى الذين يتلقون سيلوستازول وأي دواء مُضاد للتخثر، كما يجب إجراء مراقبة دائمة لتقليل إمكانية حدوث نزيف. يُحظر العلاج بسيلوستازول في المرضى الذين يتلقون دوائين إضافيين أو أكثر مضادين للصفائح الدموية/ للتخثر (انظر قسم: "4.3").

مثبطات إنزيم سيتوكروم "P-450"

يتم استقلاب سيلوستازول على نطاق واسع عن طريق إنزيمات السيتوكروم "P450"، لا سيّما "CYP3A4" و" CYP2C19" وبدرجة أقل "CYP1A2". يبدو أن المستقلب منزوع الهيدروجين، الذي له قوة في تثبيط تكديس الصفائح الدموية تُعادل 4-7 مرات قوة سيلوستازول، يتكوّن بشكل أساسي عبر إنزيم "CYP3A4". يبدو أن المستقلب "4-ترانس-هيدروكسي"، ذا القوة التي تُعادل حُمس قوة سيلوستازول، يتكون بشكل أساسي عبر إنزيم "CYP2C19". لذا، فإن العقاقير التي تثبط إنزيم "CYP3A4" (على سبيل المثال: بعض الماكرولايدات، مضادات الفطريات من مجموعة آزول، مثبطات البروتياز) أو إنزيم "CYP2C19" (مثل: مثبطات مضخات البروتون) تُزيد النشاط الدوائي الكلي وقد يكون لها القدرة على تعزيز الآثار غير المرغوبة لسيلوستازول. نتيجة لذلك، بالنسبة للمرضى الذين يتناولون بالتزامن مثبطات إنزيم "CYP3A4" أو "CYP2C19" القوية، تكون الجرعة الموصى بها هي 50 مجم مرتين يوميًا (انظر قسم: "4.2").

أدى تناول سيلوستازول مع إريثروميسين (أحد مثبطات إنزيم "CYP3A4") إلى زيادة في المساحة أسفل المنحنى لسيلوستازول بنسبة 72٪، مصحوبة بنسبة 6٪ زيادة في المساحة أسفل المنحنى للمستقلب منزوع الهيدروجين و119٪ زيادة في المساحة أسفل المنحنى للمستقلب "4-ترانس-هيدروكسي". استنادًا إلى المساحة أسفل المنحنى، يزيد النشاط الدوائي العام لسيلوستازول بنسبة 34٪ عند تناوله بالتزامن مع إريثروميسين. استنادًا إلى هذه البيانات، الجرعة الموصى بها لسيلوستازول هي 50 مجم مرتين يوميًا في وجود إريثروميسين وأدوية مماثلة (على سبيل المثال: كلاريثروميسين).

أدى تناول كيتوكونازول (أحد مثبطات إنزيم "CYP3A4") مع سيلوستازول إلى زيادة في المساحة أسفل المنحنى لسيلوستازول بنسبة 117٪، مصحوبة بنسبة 15٪ انخفاض في المساحة أسفل المنحنى للمستقلب منزوع الهيدروجين و87٪ زيادة في المساحة أسفل المنحنى للمستقلب "4-ترانس-هيدروكسي". استنادًا إلى المساحة أسفل المنحنى، يزيد النشاط الدوائي العام لسيلوستازول بنسبة 35٪ عند تناوله بالتزامن مع كيتوكونازول. استنادًا إلى هذه البيانات، الجرعة الموصى بها لسيلوستازول هي 50 مجم مرتين يوميًا في وجود كيتوكونازول وأدوية مماثلة (على سبيل المثال: أتركونازول).

أدى تناول سيلوستازول مع ديلتيازيم (أحد مثبطات إنزيم "CYP3A4") إلى زيادة في المساحة أسفل المنحنى لسيلوستازول بنسبة 44٪، مصحوبة بنسبة 4٪ زيادة في المساحة أسفل المنحنى للمستقلب منزوع الهيدروجين و43٪ زيادة في المساحة أسفل المنحنى للمستقلب "4-ترانس-هيدروكسي". استنادًا إلى المساحة أسفل المنحنى، يزيد النشاط الدوائي العام لسيلوستازول بنسبة 19٪ عند تناوله بالتزامن مع ديلتيازيم. استنادًا إلى هذه البيانات، لا يلزم تعديل الجرعة.

لم يكن لتناول جرعة واحدة قدرها 100 مجم من سيلوستازول مع 240 مللي لتر من عصير الجريب فروت (أحد مثبطات إنزيم "CYP3A4" المعوي) أي تأثير ملحوظ على الحركيات الدوائية لسيلوستازول. استنادًا إلى هذه البيانات، لا يلزم تعديل الجرعة. لم يزل وجود تأثير ذي صلة سريرية أمرًا ممكنًا عند تناول كميات أكبر من عصير الجريب فروت.

أدى تناول سيلوستازول مع أوميبرازول (أحد مثبطات إنزيم "CYP2C19") إلى زيادة في المساحة أسفل المنحنى لسيلوستازول بنسبة 22٪، مصحوبة بنسبة 68٪ زيادة في المساحة أسفل المنحنى للمستقلب منزوع الهيدروجين وانخفاض بنسبة 36٪ في المساحة أسفل المنحنى للمستقلب "4-ترانس-هيدروكسي". استنادًا إلى المساحة أسفل المنحنى، يزيد النشاط الدوائي العام لسيلوستازول بنسبة 47٪ عند تناوله بالتزامن مع أوميبرازول. استنادًا إلى هذه البيانات، الجرعة الموصى بها لسيلوستازول هي 50 مجم مرتين يوميًا في وجود أوميبرازول.

ركانز إنزيم سيتوكروم "P-450"

اتضح أن سيلوستازول يُزيد المساحة أسفل المنحنى للوفاستاتين (ركيزة حساسة لإنزيم "CYP3A4") وحمض الهيدروكسي الخاص به بنسبة 70٪. يُنصح بتوخي الحذر عند تناول سيلوستازول بالتزامن مع ركانز إنزيم "CYP3A4" ذات النطاق العلاجي الضيق (على سبيل المثال: سيسابريد، هالوفانترين، بيموزيد، مشتقات الإرجوت).

يُنصَح بتوخي الحذر في حال التناؤل المُتزامن مع الستاتينات التي يتم استقلابها عن طريق إنزيم "CYP3A4"، على سبيل المثال: سيمفاستاتين وأتورفاستاتين ولوفاستاتين.

محفزات إنزيم سيتوكروم "P-450"

لم يتم تقييم تأثير محفزات "CYP3A4" و "CYP2C19" (مثل: كزّامازيبين وفينيتوين وريفامبيسين ونبنة سانت جونز) على الحركيات الدوائية لسيلوستازول. قد يتغير التأثير المضاد للصفائح الدموية نظرياً ويجب مراقبته بعناية عند تناؤل سيلوستازول بالتزامن مع محفزات إنزيم "CYP3A4" و "CYP2C19".
في التجارب السريرية، خُفّض التدخين (الذي يُحفّز إنزيم "CYP1A2") تركيزات سيلوستازول في البلازما بنسبة 18%.

التفاعلات الأخرى المحتملة

يجب توخي الحذر عند تناؤل سيلوستازول بالتزامن مع أيّة أدوية أخرى لها القدرة على خفض ضغط الدم نظراً لإمكانية وجود تأثير إضافي خافض لضغط الدم مع تسارع ضربات القلب المنعكس.

4.6 الخصوبة والحمل والرّضاعة الطبيعية

الحمل

لا توجد بيانات كافية حول استخدام سيلوستازول في السيدات الحوامل. أظهرت الدراسات التي أُجريت على الحيوانات حدوث سمية تناسلية (انظر القسم 5.3). تُعد المخاطر المحتملة بالنسبة للبشر غير معروفة. يجب عدم استخدام عقار بليتال أثناء الحمل (انظر قسم 4.3).

الرّضاعة

تم الإبلاغ عن انتقال سيلوستازول إلى لبن الأم في الدراسات التي أُجريت على الحيوانات. من غير المعروف ما إذا كان سيلوستازول يُفرّز في لبن الأمهات من البشر أم لا. نظراً للتأثير الضار المُحتمل في الأطفال حديثي الولادة الذين يرضعون طبيعياً، لا يُوصى باستخدام عقار بليتال أثناء الرضاعة الطبيعية.

الخصوبة

أضعف سيلوستازول الخصوبة لدى إناث الفئران بشكل قابل للارتداد ولكن ليس في الأنواع الأخرى من الحيوانات (انظر قسم 5.3). الأهمية السريرية غير معروفة.

4.7 التّأثيرات في القدرة على القيادة واستخدام الآلات

قد يُسبب سيلوستازول الدوخة ويجب تنبيه المرضى بتوخي الحذر قبل قيادة المركبات أو تشغيل الآلات.

4.8 الآثار غير المرغوبة

لقد كانت التفاعلات العكسية الأكثر شيوعاً في التجارب السريرية: الصدّاع (في < 30%)، إسهال وبراز غير طبيعي (في < 15% لكل منهما). لقد كانت هذه التفاعلات عادةً خفيفة أو متوسطة الشدة وتم تخفيفها في بعض الأحيان عن طريق خفض الجرعة.

مُدْرَج في الجدول أدناه التفاعلات العكسية التي تم الإبلاغ عنها في التجارب السريرية وفي فترة مرحلة ما بعد التسويق.

معدلات التكرار مُعرّفة وفقاً لما يلي:	شائعة جداً ($1/10 \leq$)
	شائعة ($1/100 \leq$ إلى $1/10 >$)،
	غير شائعة ($1/1000 \leq$ إلى $1/100 >$)،
	نادرة ($1/10000 \leq$ إلى $1/1000 >$)،
	نادرة جداً ($1/10000 >$)، غير معروفة (لا يمكن تقديرها من واقع البيانات المتاحة)

تُعتبر مُعدّلات تكرار التفاعلات التي لوحظت في فترة ما بعد التسويق غير معروفة (لا يُمكن تقديرها من واقع البيانات المُتاحة).

اضطرابات الدّم والجهاز الليمفاوي.	شائعة: كدّمة. غير شائعة: فقر الدّم (أنيميا). نادرة: طول زمن النزف، كثرة الصفائح الدّموية. غير معروفة: الميل للنزف، نقص الصفائح الدّموية، قلة خلايا المحببات، ندرة خلايا المحببات، قلة كريات الدّم البيضاء، قلة الكريات الشاملة، فقر الدّم اللاتنسجي
اضطرابات الجهاز المناعي	غير شائعة: تفاعلات حساسية.
اضطرابات التغذية والتمثيل الغذائي (الاستقلاب/ الأيض)	شائعة: وذمة (طرفية، بالوجه). فقدان الشهية غير شائعة: فرط سكر الدّم، مرض السكّري.
الاضطرابات النفسية	غير شائعة: قلق.
اضطرابات الجهاز العصبي	شائعة جداً: صداع. شائعة: دوّار. غير شائعة: أرق، أحلام غير طبيعية. غير معروفة: شلل جزئي، تدنّي الإحساس.
اضطرابات العين	غير معروفة: التهاب المُلتحمة.
اضطرابات الأذن والأذن الداخلية	غير معروفة: طنين بالأذن
اضطرابات القلب	شائعة: خفقان، تسارع ضربات القلب، نبحة صدرية، اضطرابات النّظم القلبي، انقباضات بطينية خارجة. غير شائعة: احتشاء عضلة القلب، رجفان أذيني، فشل القلب الاحتقاني، تسرّع ضربات القلب فوق البطيني، تسرّع ضربات القلب البطيني، غشي (إغماء).
اضطرابات الأوعية الدّموية	غير شائعة: نزيف بالعين، رعاف، نزيف الجهاز الهضمي، نزيف غير مُحدد، انخفاض ضغط الدّم الانتصابي. غير معروفة: هيّات ساخنة، ارتفاع ضغط الدّم، انخفاض ضغط الدّم، نزيف بالمخ، نزيف بالرئة، نزيف عضلي، نزيف بالجهاز التنفسي، نزيف أسفل الجلد.
اضطرابات الجهاز التنفسي، والصدر والمنصفي.	شائعة: التهاب الأنف، التهاب الحلق. غير شائعة: ضيق التنفس، الالتهاب الرئوي، سُعال. غير معروفة: الالتهاب الرئوي الخلالي.

اضطرابات الجهاز الهضمي	شائعة جداً: إسهال، براز غير طبيعي. شائعة: غثيان وقيء، عُسر الهضم، انتفاخ البطن بالغازات، ألم بالبطن. غير شائعة: التهاب المعدة.
اضطرابات الكبد والقنوات المرارية	غير معروفة: التهاب الكبد، نتائج غير طبيعية لاختبارات وظائف الكبد، يرقان.
اضطرابات الجلد ونسيج أسفل الجلد.	شائعة: طفح جلدي، حكة. غير معروفة: أكزيما، طفح جلدي، متلازمة ستيفنز جونسون، انحلال البشرة النخري التسممي، أرتكاريا.
اضطرابات العضلات والنسيج الضام، والعظام.	شائعة: ألم عضلي.
اضطرابات الكلى والمسالك البولية	نادرة: فشل كلوي، قصور في وظائف الكلى. غير معروفة: بيلة دموية، تبول (زيادة تكرار التبول).
اضطرابات عامة وتلك المتعلقة بموضع التناول	شائعة: ألم بالصدر، وهن. غير شائعة: قشعريرة، الشعور بالضييق (التوَعُّك). غير معروفة: ارتفاع درجة الحرارة (حمى)، ألم.
الفحوصات	غير معروفة: زيادة مستوى حمض اليوريك، زيادة مستويات اليوريا والكرياتينين بالدم.

لُوحظ وجود زيادة في معدل تكرار الخفقان والوذمة الطرفية عند تناول سيلوستازول بمصاحبة موسعات الأوعية الدموية التي تُسبب تسارع ضربات القلب المنعكس، على سبيل المثال: حاصرات قنوات الكالسيوم من نوع ديهيدروبيريدين.

الحدث العكسي الوحيد الذي أدى إلى إيقاف العلاج في $\leq 3\%$ من المرضى الذين عُولجوا بسيلوستازول هو الصداع. تضمنت الأسباب الأخرى الشائعة لإيقاف العلاج: الخفقان والإسهال (كلاهما بنسبة 1.1%).

سيلوستازول في حد ذاته قد يحمل خطورة مرتفعة للإصابة بنزيف وهذه الخطورة قد يتم تعزيزها بالتناول المتزامن لأي دواء آخر له هذا المفعول.

قد تكون خطورة الإصابة بنزيف داخل العين أكبر في المرضى المُصابين بمرض السُّكريّ.

تم اكتشاف وجود زيادة في معدل تكرار الإسهال والخفقان في المرضى الذين تتجاوز أعمارهم 70 عامًا.

الإبلاغ عن الآثار الجانبية المُشتبه بها

يُعد من الهام الإبلاغ عن الآثار الجانبية المُشتبه بها بعد ترخيص المُنتج الدوائي. فهذا يسمح بالمراقبة المستمرة لتوازن فوائد ومخاطر المُنتج الدوائي. يُطلب من متخصصي الرعاية الصحية الإبلاغ عن أي آثار جانبية مُشتبه بها عبر.

pv.center@eda.moph.gov.eg

4.9 الجرعة الزائدة

المعلومات الخاصة بالجرعة الزائدة الحادة في البشر محدودة. يُتوقع أن تكون العلامات والأعراض: صداعًا شديدًا، إسهالًا، تسارع ضربات القلب وربما اضطرابات النظم القلبي.

يجب وضع المرضى تحت الملاحظة وإعطائهم العلاج الداعم. يجب إفراغ المعدة عن طريق تحفيز القيء أو غسيل المعدة، حسب الاقتضاء.

5. الخصائص الدوائية

5.1 خصائص الديناميكيات الدوائية

مجموعة الدواء العلاجية: الأدوية المانعة للتخثر، مثبت تكديس الصفائح الدموية باستثناء هيبارين، كود التصنيف التشريحي العلاجي الكيميائي (ATC): B01A C

من واقع البيانات الناشئة عن تسع دراسات مُضبطة بعقار مُمَوَّه (حيث تعرَّض 1634 مريضًا لسيلوستازول)، اتضح أن سيلوستازول يُحسِّن القدرة على ممارسة التمارين وفقًا لما قرره التغييرات في مسافة العرَّج المطلقة أو المسافة القصوى للمشي ومسافة العرَّج الأولية أو مسافة المشي بدون ألم عند إجراء اختبار على جهاز المشي. بعد 24 أسبوعًا من العلاج، أدَّى تناول سيلوستازول 100 مجم مرتين في اليوم إلى زيادة في متوسط مسافة العرَّج المطلقة تراوحت بين 60.4 و129.1 متر، في حين أدَّى إلى زيادة في متوسط مسافة العرَّج الأولية تراوحت بين 47.3 و93.6 متر.

أشار تحليل تجميعي استنادًا إلى متوسط الاختلافات في الوزن عبر التسع دراسات إلى أنه كان هناك تحسُّن عام ومُطلَق ملحوظ بعد بدء الدراسة بمقدار 42 مترًا في المسافة القصوى للمشي بالنسبة للعلاج بسيلوستازول 100 مجم مرتين في اليوم أكثر من التحسن الذي لوحظ عند الخضوع للعلاج بالعقار المُمَوَّه. يقابل هذا التحسُّن النسبي بنسبة 100% أكثر من العقار المُمَوَّه. بدى أن هذا التأثير أقل في مرضى السُّكري عنه في غير المُصابين بمرض السُّكري.

أظهرت الدراسات التي أُجريت على الحيوانات أن سيلوستازول له آثار مُوسَّعة للشَّعب الهوائية واتضح هذا في الدراسات الصغيرة التي أُجريت على الرجال؛ حيث تم قياس تدفُّق الدَّم في الكاحل عن طريق مخطاط التَّحجُّم بقياس الإجهاد. يثبط سيلوستازول أيضًا انتشار خلايا العضلات الملساء في الجرذان وخلايا العضلات الملساء البشرية في المُختَبَر، كما يثبط الاستجابة المتمثلة في إفراز الصفائح الدموية لعامل النمو المُشتق من الصفائح الدموية وعامل الصفائح 4 "PF-4" في الصفائح الدموية لدى البشر.

أظهرت الدراسات التي أُجريت على الحيوانات وعلى البشر (داخل الجسم الحي وخارجه) أن سيلوستازول يُسبب تثبيطًا قابلاً للارتداد لتكدس الصفائح الدموية. يكون التثبيط فعلاً ضد مجموعة من عوامل التكدُّس (بما في ذلك إجهاد القص، حمض الأراكيدونيك، الكولاجين، أدينوزين ثنائي الفوسفات والأدرينالين)؛ في البشر، يستمر التثبيط حتى 12 ساعة، وعند التوقُّف عن تناول سيلوستازول يحدث التكدُّس خلال 48-96 ساعة، بدون حدوث فرط ارتدادي في تكدُّس الصفائح. تم فحص التأثيرات على الدهون الجائلة في البلازما في المرضى الذين تناولوا عقار بليتال. بعد 12 أسبوعًا، بالمقارنة مع العقار المُمَوَّه، أدَّى عقار بليتال 100 مجم مرتين في اليوم إلى انخفاض في الدهون الثلاثية قدره 0.33 مللي مول/لتر (15%) وزيادة في كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة قدرها 0.10 مللي مول/لتر (10%).

أُجريت دراسة عشوائية، مزدوجة التعمية، مُضبطة بعقار مُمَوَّه، من المرحلة الرابعة؛ لتقييم الآثار طويلة الأمد لسيلوستازول، مع التركيز على الوفيات والأمان. إجماليًا، عُولج 1439 مريضًا مُصابًا بعَرَّج مُتقطع وليس لديه فشل قلبي بسيلوستازول أو العقار المُمَوَّه لمدة تصل إلى ثلاث سنوات. فيما يتعلَّق بالوفيات، مُعدَّل الوفيات وفقًا لمنحنى كابلان-ماير الذي لوحظ على مدى 36 شهرًا عند تناول عقار الدراسة بوسيط زمني لتناول عقار الدراسة 18 شهرًا بلغ 5.6% (95% نطاق الثقة، 2.8 إلى 8.4%) عند تناول سيلوستازول و 6.8% (95% نطاق الثقة، 1.9 إلى 11.5%) عند تناول العقار المُمَوَّه. لم يثر العلاج طويل الأمد بسيلوستازول المخاوف المتعلقة بالأمان.

5.2 خصائص الحركيات الدوائية

بعد تناول جرعات متعددة من سيلوستازول 100 مجم مرتين يوميًا في المرضى المُصابين بمرض وعائي طرفي، يتم تحقيق حالة الاستقرار خلال 4 أيام.

تكون زيادة تركيز الذروة لسيلوستازول ومُستقبلاته الرئيسية في الدورة الدموية أقل من الوضع عند زيادة الجرعات بالتَّناسُب. مع ذلك، المساحة أسفل المنحنى لسيلوستازول ومُستقبلاته ترتفع بالتَّناسُب مع الجرعة تقريبًا. يبلغ العمر النصفى للإزالة الظاهرة لسيلوستازول 10.5 ساعة. هناك مُستقبلان رئيسيان، منزوع الهيدروجين و"4 ترانس-هيدروكسي" لسيلوستازول، كلاهما لهما أعمار نصفية ظاهرة مماثلة. يعتبر المُستقبل منزوع الهيدروجين نشط وأقوى 4-7 مرات كمضاد لتكدُّس الصفائح عن المُركَّب الرئيسي، أما مُستقبل "4- ترانس-هيدروكسي"، فيعتبر نشط بمقدار الخمس. تركيزات مُستقبلات منزوع الهيدروجين و"4 ترانس-هيدروكسي" في البلازما (حسب قياس المساحة أسفل المنحنى) تبلغ نحو 41% و12% من تركيزات سيلوستازول.

تتم إزالة سيلوستازول غالبًا عن طريق الاستقلاب ويتم التَّخلص من المُستقلبات لاحقًا عن طريق البول. النظير الإنزيمي الرئيسي المشارك في استقلابه هو سيتوكروم "CYP3A4" "P-450"، بدرجة أقل، "CYP2C19"، وإلى حد أقل "CYP1A2".

الطريقة الرئيسية للإزالة هي عن طريق البول (74٪) مع التَّخلص من الكمية المتبقية في البراز. توجد كمية لا يُمكن قياسها من سيلوستازول يتم التَّخلص منها دون تغيير في البول، ويتم التخلص من أقل من 2٪ من الجرعة في هيئة مُستقلَب منزوع الهيدروجين- سيلوستازول. يتم التَّخلص من نحو 30٪ من الجرعة التي تم تناولها في البول في هيئة "4-ترانس-هيدروكسي". يتم التَّخلص من الكمية المتبقية في هيئة مستقلبات، لا يتجاوز أي منها 5٪ من إجمالي الكمية التي يتم التَّخلص منها.

يرتبط سيلوستازول بالبروتين بنسبة 95-98٪، غالبًا بالألومين. المُستقلَب منزوع الهيدروجين والمُستقلَب "4-ترانس-هيدروكسي" يرتبطان بالبروتين بنسبة 97.4٪ و66٪ على التَّوالي.

لا يُوجد دليل على أن سيلوستازول يُحفِّز الإنزيمات الكبدية الميكروسومية.

لم تتأثر الحركات الدوائية لسيلوستازول ومُستقلباته بشكل ملحوظ بالسن أو الجنس في المشاركين الأصحاء الذين تتراوح أعمارهم بين 50 و80 عامًا.

في المشاركين المُصابين بقصور شديد في وظائف الكلى، نسبة الجزء الخالي من سيلوستازول أكبر بنسبة 27٪ وكان كل من تركيز الذروة والمساحة أسفل المنحنى أقل بنسبة 29٪ و39٪ على التَّوالي من المشاركين الذين لديهم وظائف الكلى طبيعية. لقد كان تركيز الذروة والمساحة أسفل المنحنى للمُستقلَب منزوع الهيدروجين أقل بنسبة 41٪ و47٪ على التَّوالي في المشاركين المُصابين بقصور شديد في وظائف الكلى بالمقارنة مع المشاركين الذين لديهم وظائف الكلى طبيعية. وكان تركيز الذروة والمساحة أسفل المنحنى لمُستقلَب سيلوستازول "4-ترانس-هيدروكسي" أكبر بنسبة 173٪ و209٪ في المشاركين المُصابين بفشل كلوي شديد. يجب عدم إعطاء هذا الدواء للمرضى الذين لديهم تصفية الكرياتينين > 25 مللي لتر/دقيقة (انظر قسم "4.3").

لا توجد بيانات في المرضى المُصابين بفشل متوسط إلى شديد في وظائف الكبد ونظرًا إلى أن سيلوستازول يتم استقلابه بشكل مكثف عن طريق إنزيمات الكبد، فيجب عدم استخدام الدواء في هؤلاء المرضى (انظر قسم "4.3").

5.3 بيانات الأمان بالمرحلة قبل السريرية

يُعد سيلوستازول والعديد من مستقلباته مثبطات لثنائي إستراز الفوسفات من النوع 3 والذي يثبط تراجع أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي، مما يؤدي إلى زيادة أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي في مجموعة متنوعة من الأنسجة بما في ذلك الصفائح الدموية والأوعية الدموية. كما هو الحال مع أدوية التَّقْلص العضلي ومُوسِّعات الأوعية، أدى سيلوستازول إلى إصابات قلبية وعائية في الكلاب. لم تتم ملاحظة هذه الإصابات في الجرذان أو القرود وتُعتبر خاصّةً بأنواع مُحددة. لم يُظهر بحث فترة QTc في الكلاب والقرود أي إطالة بعد إعطاء سيلوستازول أو مُستقلباته. لقد كانت الدراسات التي أجريت على الطفرات الجينية سلبية في تطفر الجين البكتيري، إصلاح الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين البكتيري، تطفر الجين الخلوي في الثدييات وتشوهات كروموسومية بالنخاع العظمي داخل الجسم الحي للفئران. في الاختبارات المعملية على خلايا مبيض الهامستر الصيني، أدى سيلوستازول إلى زيادة ضعيفة ولكن مُهمة في معدل تشوه الكروموسومات.

لم يُلاحظ وجود نتائج غير مُعتادة خاصّةً بالأورام في دراسات السرطنة التي استمرت لمدة عامين في الجرذان وبجرعات فموية (مخلوطة بالطعام) تصل إلى 500 مجم/كجم/يوم، وفي الفئران بجرعات تصل إلى 1000 مجم/كجم/يوم.

في الجرذان التي تتلقى جرعات أثناء الحَمَل، انخفضت أوزان الأجنة. بالإضافة إلى ذلك، لوحظ وجود زيادة في الأجنة المُصابة بتشوهات خارجية وباطنية وبالهيكل العظمي عند تلقي مستويات مرتفعة من الجرعات. عند تلقي مستويات أقل من الجرعات، لوحظ حدوث تأخر في تكوّن العظام. أدى التَّعرُّض للعقار في أواخر الحَمَل إلى زيادة في معدل تكرار حدوث وفاة للجنين داخل الرَّحْم وأوزان أقل للمواليد. لوحظ ارتفاع مُعدّل تكرار حدوث تأخر في تكوّن عظام القَص في الأرناب.

تُبَطِّط سيلوستازول نضج البويضات لدى الفئران داخل المُختَبَر، وسبب في إناث الفئران ضعفًا في الخصوبة قابلاً للارتداد. لم يُلاحظ وجود تأثير على الخصوبة في الجرذان أو في سلالات الثدييات العليا غير البشرية. دلالة ذلك بالنسبة للبشر غير معروفة.

6. الخواص الدوائية

6.1 قائمة السواغات

نشا الذرة، سليولوز دقيق التبلور، كالمسيوم كارميلوز، هيبروميلوز، وستيرات الماغنسيوم.

6.2 عدم التوافق

لا يجوز التطبيق.

6.3 عمر التخزين

4 سنوات.

6.4 احتياطات خاصة للتخزين

يتم التخزين في درجة حرارة لا تتعدى 30 درجة مئوية في مكان جاف.

6.5 طبيعة ومحتويات العبوة

عقار بليتال® أقراص 50 مجم:

عبوة كرتون تحتوي على شريطين من الألومنيوم/ البولي فينيل الكلوريد يحتوي كل منهما على 10 أقراص.

عقار بليتال® أقراص 100 مجم:

عبوة كرتون تحتوي على شريط من الألومنيوم/ البولي فينيل الكلوريد يحتوي على 10 أقراص.

6.6 احتياطات خاصة للتخلص من الدواء

لا توجد متطلبات خاصة.

7. مالك حق التسويق

جهة التصنيع والتوزيع في مصر : شركة مصر أوتسوكا للمستحضرات الطبية، شركة مساهمة مصرية في مدينة العاشر من رمضان، جمهورية مصر العربية
تليفون: +20554500097 فاكس: +20554500064
للإبلاغ عن الآثار الجانبية: Safety.reporting@egyptotsuka.com

8. رقم (أرقام) تصريح التسويق

عقار بليتال® 50 مجم أقراص: 2017/22912

عقار بليتال® 100 مجم أقراص: 2017/22911

9. تاريخ مراجعة النص

يونيو 2017