

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ПЛЕТОЛ
(PLETOL)

Склад:

діюча речовина: cilostazol;

1 таблетка містить цилостазолу 50 мг або 100 мг;

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

Фармакотерапевтична група.

Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів за винятком гепарину.

Код ATX B01A C23.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цилостазол є інгібітором агрегації тромбоцитів. Препарат покращує здатність переносити фізичні навантаження, яку оцінюють за абсолютною дистанцією при переміжній кульгавості (або за максимальною дистанцією ходьби (МДХ)) та початковою дистанцією переміжної кульгавості (або за безболісною дистанцією ходьби (БДХ)) у тестуванні на біговій доріжці. За результатами досліджень при різних навантаженнях було встановлено значне абсолютне

покращення на 42 метри МДХ при застосуванні препарату порівняно з такою при прийомі плацебо. Це відповідає відносному покращенню на 100 % порівняно з плацебо. Цей ефект був дещо нижчим у хворих на цукровий діабет.

Цилостазол виявляє вазодилататорний ефект, що було підтверджено вимірюванням кровотоку нижніх кінцівок за допомогою тензометричної пletизмографії. Цилостазол також інгібує проліферацію клітин гладких м'язів та інгібує реакцію вивільнення тромбоцитів тромбоцитарного фактора росту та PF-4 у тромбоцитах людини.

Дослідження продемонстрували, що цилостазол спричиняє оборотне пригнічення агрегації тромбоцитів. Інгібування ефективне проти низки агрегантів (включаючи арахідонову кислоту, колаген, аденоzиндифосфат (АДФ) та адреналін); у пацієнтів інгібування триває до 12 годин, а після завершення прийому цилостазолу відновлення агрегації проходило в межах 48-96 годин без ефекту рикошету (гіперагрегації). Також встановлено вплив цилостазолу на ліпіди, які циркулюють у плазмі крові. Прийом препарату знижує рівень тригліциєрідів та підвищує рівень HDL-холестеролу. Тривале застосування препарату не викликало збільшення рівня летальності серед пацієнтів порівняно з плацебо.

Фармакокінетика.

При регулярному прийомі цилостазолу в дозі 100 мг 2 рази на добу у пацієнтів із захворюваннями периферичних судин стабільний стан досягається протягом 4 днів. Максимальна концентрація (C_{max}) цилостазолу та його первинних метаболітів підвищується менш пропорційно з підвищенням дози, проте площа під кривою «концентрація-час» (AUC) цилостазолу та його метаболітів збільшується приблизно пропорційно до дозування. Явний період напіввиведення цилостазолу складає 10,5 години. Існує два головних метаболіти – дегідроцилостазол та 4'-транс-гідроксицилостазол, що мають близькі показники напіввиведення. Дегідрометаболіт має у 4-7 разів вищу анти тромботичну активність, ніж вихідна речовина, а 4'-транс-гідроксиметаболіт – 1/5 від активності цилостазолу. Концентрації в плазмі крові (отримані за допомогою AUC) дегідро- та 4'-транс-гідроксиметаболітів приблизно складають 41 % та 12 % від концентрації цилостазолу відповідно.

Метаболізм

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

Виведення

Головний шлях виведення – зі сечею (74 %), залишкові кількості виділяються з калом. Незначні кількості незміненого цилостазолу виділяються зі сечею, а менш ніж 2 % його дози виділяється у вигляді дегідроцилостазолу. Приблизно 30 % від початкової дози виділяється зі сечею як 4'-транс-гідроксиметаболіт. Залишкова кількість виділяється як сума метаболітів, жоден з яких не перевищує 5 % від загальної кількості.

Розподіл

Цилостазол зв'язується з білками на 95-98 %, переважно з альбуміном. Дегідрометаболіт та 4'-транс-гідроксиметаболіт зв'язуються з білками на 97,4 % та 66 % відповідно.

Немає підтвердження здатності цилостазолу індукувати мікросомальні ферменти печінки.

Фармакокінетика цилостазолу та його метаболітів не залежала значною мірою від віку або статі пацієнтів віком 50-80 років.

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю вільна фракція цилостазолу була на 27 %вищою, а C_{max} та AUC були відповідно на 29 % та 39 % нижчими, ніж у осіб з нормальнюю функцією нирок. C_{max} та AUC дегідрометаболіту були відповідно на 41 % та 47 % нижчими у пацієнтів з тяжкими порушеннями нирок порівняно з пацієнтами з нормальнюю функцією нирок. C_{max} та AUC 4'-транс-гідроксицилостазолу були на 173 % та 209 % відповідно вищими у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Немає даних щодо пацієнтів з помірною та тяжкою печінковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для збільшення максимальної безболісної дистанції ходьби у пацієнтів з переміжною кульгавістю, які не мають болю у стані спокою та ознак некрозу периферичних тканин (захворювання периферичних артерій, стадія II за Фонтейном).

Застосовувати як терапію другої лінії для пацієнтів, у яких зміна стилю життя (включаючи відмову від куріння та контролювані програми занять спортом) та інші відповідні заходи не привели до значного послаблення симптомів переміжної кульгавості.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до цилостазолу або до будь-якого компонента препарату;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 25 мл/хв);
- помірна або тяжка печінкова недостатність;
- застійна серцева недостатність;
- вагітність;
- будь-яка відома склонність до кровотечі (наприклад, виразка шлунка або дванадцятинишкої кишки у стадії загострення, нещодавній геморагічний інсульт (протягом 6 місяців), проліферативна форма діабетичної ретинопатії, слабоконтрольована артеріальна гіpertензія);
- шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків або мультилокулярна шлуночкова ектопія в анамнезі у пацієнтів, які проходили або не проходили відповідну терапію, а також подовження інтервалу QT;
- тяжка тахіаритмія в анамнезі;
- одночасне лікування двома або більше додатковими антитромбоцитарними засобами або антикоагулянтами (наприклад, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, гепарин, варфарин, аценокумарол, дабігатран, ривароксабан або апіксабан);

- нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда протягом останніх 6 місяців або коронарне втручання протягом останніх 6 місяців.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антитромботичні засоби. Цилостазол є інгібітором фосфодіестерази III з антитромбоцитарною активністю. Його застосування здоровим добровольцям у дозі 150 мг протягом 5 днів не призводило до подовження часу кровотечі.

Ацетилсаліцилова кислота (ACK). Сумісне застосування з ACK протягом короткого часу (до 4 днів) було пов'язане з підвищеннем на 23-25 % пригнічення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з прийомом тільки ACK. Не спостерігалося очевидних тенденцій до збільшення рівня геморагічних побічних ефектів у пацієнтів, які приймали ACK та цилостазол, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо та еквівалентні дози ACK.

Клопідогрель та інші антитромбоцитарні засоби. Сумісний прийом цилостазолу та клопідогрелю не впливав на кількість тромбоцитів, протромбіновий час (ПЧ) або активований частковий тромболастиновий час (АЧТЧ). Усі здорові добровольці мали подовжений час кровотечі при прийомі клопідогрелю як монотерапії та при сумісному застосуванні з цилостазолом, що не призводило до значного сумарного впливу на час кровотечі. Проте потрібно дотримуватися обережності при комбінованому застосуванні цилостазолу з будь-якими антитромботичними засобами. Слід розглянути можливість періодичного моніторингу часу кровотечі. Лікування цилостазолом протипоказано пацієнтам, які приймають два або більше додаткових антитромбоцитарних/антикоагулянтних засобів. Більш висока частота випадків крововиливів спостерігалася при одночасному застосуванні клопідогрелю, ACK і цилостазолу в процесі дослідження CASTLE.

Пероральні антикоагулянти (наприклад, варфарин). При одноразовому прийомі не було виявлено пригнічення метаболізму варфарину або впливу на параметри коагуляції (ПЧ, АЧТЧ, час кровотечі). Проте рекомендовано дотримуватися обережності пацієнтам, які приймають цилостазол з будь-яким антикоагуляційним засобом, та проводити періодичний моніторинг для мінімізації можливості кровотечі. Лікування цилостазолом протипоказано пацієнтам, які приймають два або більше додаткових антитромбоцитарних/антикоагулянтних засобів.

Інгібітори цитохрому P450 (CYP). Цилостазол значною мірою метаболізується ферментами CYP, особливо CYP3A4 та CYP2C19, і меншою мірою - CYP1A2. Дегідрометаболіт, який має антитромбоцитарну активність у 4-7 разіввищу, ніж цилостазол, імовірно, утворюється головним чином під дією CYP3A4. 4'-транс-гідроксиметаболіт з активністю, що дорівнює 1/5 активності цилостазолу, імовірно, утворюється за допомогою CYP2C19. Таким чином, засоби, що пригнічують CYP3A4 (наприклад, деякі макроліди, азолові протигрибкові засоби, інгібітори протеаз) або CYP2C19 (наприклад, інгібітори протонного насоса), підвищують загальну фармакологічну активність на 32 % та 42 % відповідно та можуть підвищувати побічні ефекти цилостазолу. Може бути необхідним зниження дози цилостазолу до 50 мг 2 рази на добу залежно від індивідуальної ефективності та переносимості.

Прийом 100 мг цилостазолу на 7-й день застосування еритроміцину (помірний інгібітор CYP3A4) 500 мг 3 рази на добу призводило до підвищення AUC цилостазолу до 74 %, яке

супроводжувалося зниженням на 24 % AUC його дегідрометаболіту, але з помітним підвищеннем AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту. З урахуванням значень AUC загальна фармакологічна активність цилостазолу збільшується на 34 % при одночасному його прийомі з еритроміцином. На підставі цих даних рекомендована доза цилостазолу становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному прийомі з еритроміцином та з подібними лікарськими засобами (наприклад, із кларитроміцином).

Сумісний прийом одноразових доз кетоконазолу (сильний інгібітор CYP3A4) 400 мг та цилостазолу 100 мг призводив до підвищення AUC цилостазолу на 117 %, яке супроводжувалося зниженням на 15 % AUC дегідрометаболіту та підвищеннем на 87 % AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту. З урахуванням значень AUC загальна фармакологічна активність цилостазолу збільшується на 35 % при одночасному застосуванні з кетоконазолом. На підставі цих даних рекомендована доза цилостазолу становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному прийомі з кетоконазолом та з подібними засобами (наприклад, з ітраконазолом).

Застосування 100 мг цилостазолу 2 рази на добу з дилтіаземом (слабкий інгібітор CYP3A4) 180 мг 1 раз на добу призводило до підвищення AUC цилостазолу на 44 %, яке супроводжувалося збільшенням AUC дегідрометаболіту на 4 % та збільшенням AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту на 43 %. З урахуванням значень AUC загальна фармакологічна активність цилостазолу збільшується на 19 % при одночасному прийомі з дилтіаземом. Грунтуючись на цих даних, коригування дози не потрібно.

Прийом одноразової дози 100 мг цилостазолу з 240 мл грейпфрутового соку (інгібітор кишкового CYP3A4) не виявляв помітного ефекту на фармакокінетику цилостазолу. У зв'язку з цим коригування дози не потрібно. Проте вживання великих обсягів грейпфрутового соку може мати клінічно значущий вплив на фармакокінетику цилостазолу.

Застосування цилостазолу з омепразолом (інгібітором CYP2C19) призводило до збільшення AUC цилостазолу на 22 %, яке супроводжувалося збільшенням AUC дегідрометаболіту на 68 % і зниженням AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту на 36 %. З урахуванням значень AUC загальна фармакологічна активність цилостазолу збільшується на 47 % при одночасному прийомі з омепразолом. На підставі цих даних рекомендована доза цилостазолу становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному прийомі з омепразолом.

Субстрати ферменту цитохрому P450. Було відзначено підвищення цилостазолом AUC ловастатину (чутливий субстрат CYP3A4) та його β-гідроксикислоти до 70 %. Слід дотримуватися обережності при сумісному прийомі цилостазолу зі субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом (такими як цизаприд, галофантрин, пімозид, похідні ріжків). Потрібно дотримуватися обережності при одночасному прийомі цилостазолу зі статинами, що метаболізуються ферментами цитохрому CYP3A4, наприклад зі симвастатином, аторвастиatinом і ловастатином.

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

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

Інші потенційні взаємодії

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні цилостазолу з будь-яким іншим засобом, здатним знижувати артеріальний тиск, через можливість розвитку адитивного гіпотензивного ефекту, що супроводжується рефлекторною тахікардією.

Особливості застосування.

Прийнятність лікування цилостазолом слід ретельно оцінювати поряд з іншими варіантами лікування, такими як реваскуляризація.

В силу свого механізму дії цилостазол може спричинити тахікардію, відчуття серцебиття, тахіаритмію та/або артеріальну гіпотензію. Збільшення частоти серцевих скорочень, асоційоване з цилостазолом, становить приблизно від 5 до 7 ударів на хвилину, тому у пацієнтів із ризиком даного явища препарат може спричиняти стенокардію.

За пацієнтами, які можуть бути склонні до підвищеного ризику серйозних побічних ефектів з боку серця в результаті збільшення частоти серцевих скорочень, наприклад за пацієнтами зі стабільною ішемічною хворобою серця, слід ретельно спостерігати під час лікування цилостазолом; потрібно враховувати, що цилостазол протипоказаний пацієнтам, які перенесли нестабільну стенокардію або інфаркт міокарда/коронарне втручання протягом останніх 6 місяців, та пацієнтам з тяжкою тахіаритмією в анамнезі.

Слід дотримуватися обережності при призначенні цилостазолу пацієнтам з ектопією передсердя і шлуночків, а також пацієнтам із фібриляцією або тріпотінням передсердя.

Пацієнтів необхідно попередити про необхідність звернутися до лікаря у випадку появи кровотеч або синців під час терапії. У разі появи очних кровотеч прийом цилостазолу необхідно припинити.

Оскільки препарат здатний пригнічувати агрегацію тромбоцитів, збільшується ризик кровотеч під час хірургічних втручань (включаючи незначні втручання, наприклад видалення зуба). Якщо пацієнту необхідно провести хірургічне втручання і антиагрегаційний ефект є небажаним, прийом цилостазолу слід припинити за 5 днів до операції.

Надходили поодинокі повідомлення про гематологічні відхилення, включаючи тромбоцитопенію, лейкопенію, агранулоцитоз, панцитопенію та апластичну анемію. Більшість пацієнтів видужували після припинення прийому цилостазолу. Проте декілька випадків панцитопенії та апластичної анемії мали летальний наслідок.

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про будь-які ознаки, які можуть свідчити про ранній розвиток патологічних змін крові, таких як гіпертермія та біль у горлі. Необхідно провести повний аналіз крові, якщо є підозра на інфекцію або наявні будь-які інші клінічні ознаки патологічних змін крові. Прийом цилостазолу слід припинити, якщо є клінічні або лабораторні докази патологічних змін крові.

У пацієнтів, які приймали потужні інгібтори CYP3A4 або CYP2C19, спостерігалося збільшення рівня цилостазолу у плазмі крові. У таких випадках рекомендована доза цилостазолу становить 50 мг 2 рази на добу.

Необхідна обережність при сумісному застосуванні цилостазолу з інгібіторами або індукторами

CYP 3A4, CYP 2C19 або субстратами CYP 3A4.

Необхідно з обережністю призначати препарат пацієнтам із передсердною або шлуночковою ектопією, фібріляцією або тріпотінням передсердь.

Необхідна обережність при сумісному прийомі цилостазолу з будь-якими іншими лікарськими засобами, що можуть знижувати артеріальний тиск, оскільки існує ризик адитивного гіпотензивного ефекту з рефлекторною тахікардією.

Слід дотримуватися обережності при призначенні цилостазолу з будь-якими іншими антитромботичними засобами.

Ефект гальмування нападу інсульту, що проявляє цей препарат, не досліджувався при асимптоматичному ішемічному інсульти.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Відсутні підтверджені дані щодо застосування цилостазолу вагітним, потенційний ризик невідомий. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик невідомий, тому цилостазол не можна приймати у період вагітності.

Період годування груддю

Дослідження на тваринах показали, що цилостазол може проникати у грудне молоко. Точні дані про проникнення цилостазолу у грудне молоко жінки відсутні. Враховуючи можливий негативний вплив на дитину, застосування препарату у період годування груддю не рекомендується. У разі необхідності лікування цилостазолом слід припинити годування груддю.

Фертильність

Дослідження на тваринах показали, що цилостазол не впливає на фертильність.

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

Слід дотримуватися обережності, оскільки при прийомі препарату можливе запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

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

Прийом препарату під час їди може підвищувати його максимальну концентрацію в плазмі крові, що збільшує ризик виникнення побічних реакцій. Значне покращення стану пацієнтів спостерігається після прийому препарату протягом 16-24 тижнів, іноді покращення відзначали

вже після лікування протягом 4-12 тижнів. Якщо протягом 6 місяців лікування не було ефективним, лікар повинен призначити іншу терапію. Пацієнтам, які отримують лікування цилостазолом, слід дотримуватися змін у способі життя (відмова від куріння та фізичні вправи) і продовжувати фармакологічні втручання (наприклад, прийом ліпідознижувальних та антитромбоцитарних засобів), щоб зменшити ризик розвитку серцево-судинних явищ. Цилостазол не замінює дані види лікування.

Зменшення дози до 50 мг 2 рази на добу рекомендоване для пацієнтів, які отримують лікарські засоби, що сильно інгібують CYP3A4, наприклад деякі макроліди, азольні фунгіциди, інгібтори протеази, або засоби, які сильно інгібують CYP2C19, наприклад омепразол (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку

Немає необхідності у корекції дози для цієї категорії пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Для пацієнтів із кліренсом креатиніну > 25 мл/хв спеціальна корекція дозування не потрібна. Цилостазол протипоказаний пацієнтам із кліренсом креатиніну ≤ 25 мл/хв.

Пацієнти з печінковою недостатністю

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

Пацієнти літнього віку

Немає необхідності в корекції дози для цієї категорії пацієнтів.

Діти.

Лікарський засіб не рекомендується призначати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності його застосування.

Передозування.

Інформація про гостре передозування обмежена. Можливі сильний головний біль, діарея, тахікардія та серцева аритмія. За пацієнтами необхідно спостерігати та проводити підтримувальну терапію. Необхідно спорожнити шлунок шляхом індукції блювання або промивання шлунка.

Побічні реакції.

Найбільш поширені побічні реакції, про які повідомляли у клінічних дослідженнях препарату, були головний біль ($>30\%$), діарея ($>15\%$) та порушення роботи кишечнику ($>15\%$). Ці

реакції зазвичай мали легку або помірну інтенсивність та іноді полегшувалися за рахунок зниження дози.

Небажані ефекти, які іноді можуть виникнути під час застосування цилостазолу, зазначені у таблиці нижче.

Частота побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$); рідко ($\geq 1/10000, < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних). Частота побічних реакцій, які спостерігалися у період післяреєстраційного застосування, вважається невідомою (неможливо оцінити на основі наявних даних).

З боку кровоносної та лімфатичної системи	часто	екхімоз
	нечасто	анемія
	рідко	продовження часу кровотечі, тромбоцитемія
	частота невідома	тенденція до кровотеч, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, панцитопенія, апластична анемія
З боку імунної системи	нечасто	алергічна реакція
З боку обміну речовин та харчування	часто	периферичні набряки, набряки обличчя, анорексія
	нечасто	гіперглікемія, цукровий діабет
З боку психіки	нечасто	тривожність
З боку нервової системи	дуже часто	головний біль
	часто	запаморочення
	нечасто	безсоння, нічні жахи
	частота невідома	парез, гіпестезія
З боку органів зору	частота невідома	кон'юнктивіт
З боку органів слуху	частота невідома	дзвін і шум у вухах
З боку серцевої системи	часто	відчуття серцебиття, тахікардія, стенокардія, аритмія, шлуночкова екстрасистолія
	нечасто	інфаркт міокарда, фібріляція передсердь, застійна серцева недостатність, надшлуночкова тахікардія, шлуночкова тахікардія, непрітомність
З боку судинної системи	нечасто	Крововилив в око, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, нез'ясовані кровотечі, ортостатична гіпотензія
	частота невідома	припливні, гіпертензія, гіпотензія, крововиливи в мозок, легені, м'язи, дихальні шляхи; підшкірні крововиливи
З боку дихальної системи	часто	риніт, фарингіт
	нечасто	задишка, пневмонія, кашель
	частота невідома	інтерстиціальна пневмонія
З боку шлунково-кишкового тракту	дуже часто	діарея, порушення випорожнення
	часто	нудота і блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі
	нечасто	гастрит
З боку гепатобіліарної системи	частота невідома	гепатит, аномалії печінкової функції, жовтяниця

З боку шкіри і підшкірних тканин	часто	висипання, свербіж
	частота невідома	екзема, шкірні висипання, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, крапив'янка
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	нечасто	міалгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів	рідко	ниркова недостатність, порушення функції нирок
Загальні розлади	частота невідома	гематурія, полакіурія
	часто	біль у грудях, астенія
	нечасто	озноб, нездужання
Лабораторні дослідження	частота невідома	підвищення рівня сечової кислоти, сечовини у крові, креатиніну в крові

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

Єдиним побічним ефектом, при якому вимагали припинення лікування у $\geq 3\%$ пацієнтів, які отримували цилостазол, був головний біль. Інші поширені причини припинення лікування включали сильне серцебиття та діарею (які виникали з частотою 1,1 %).

Застосування цилостазолу може бути пов'язане з підвищеним ризиком кровотечі, і цей ризик може збільшуватися при одночасному прийомі лікарського засобу з будь-яким іншим препаратом, що чинить таку ж дію.

Ризик внутрішньоочничих кровотеч може бути вищим у пацієнтів із цукровим діабетом.

У пацієнтів віком від 70 років спостерігалася підвищена частота випадків діареї та сильного серцебиття.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептром.**Виробник.**

АТ «Адамед Фарма».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Заявник.

СЕМ Фармасьютікалс Лімітед.

Місцезнаходження заявника.

Кеннеді Авеню 89/201, 1077 Нікосія, Кіпр.