

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ПЛЕСТАЗОЛ

(PLESTAZOL)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* цилостазол;

1 таблетка містить цилостазолу 50 мг або 100 мг;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, кальцію кармелоза.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 50 мг: таблетки плоскоциліндричної форми з фаскою, білого або майже білого кольору;

таблетки по 100 мг: таблетки плоскоциліндричної форми з фаскою та рисою, білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Антиагреганти.

Код АТХ 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 максимальною дистанцією ходьби (МДХ)) та початковою дистанцією переміжної кульгавості (або безболісною дистанцією ходьби (БДХ)) у тестуванні на біговій доріжці. За результатами досліджень при різних навантаженнях було встановлено значне абсолютне покращення на 42 метри максимальної дистанції ходьби (МДХ) порівняно з плацебо. Це відповідає відносному покращенню 100 % від плацебо. Цей ефект був дещо нижчим у хворих на цукровий діабет.

Цилостазол має вазодилататорний ефект, що було підтверджено вимірюванням

кровотоку нижніх кінцівок за допомогою тензометричної плетизмографії. Цилостазол також інгібує проліферацію клітин гладких м'язів та інгібує реакцію вивільнення тромбоцитів тромбоцитарного фактора росту та PF-4 у тромбоцитах людини.

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

#### *Фармакокінетика.*

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

Цилостазол виводиться переважно за допомогою метаболізму та подальшого виведення його метаболітів із сечею. Первинні ізоферменти цитохрому P450, які беруть участь у його метаболізмі, – CYP3A4, меншою мірою – CYP2C19 та ще меншою мірою – CYP1A2. Головний шлях виведення – із сечею (74 %), залишкові кількості виділяються з калом. Незначні кількості незміненого цилостазолу виділяються з сечею, а менш ніж 2 % його дози виділяється у вигляді дегідроцилостазолу. Приблизно 30 % від початкової дози виділяється з сечею як 4'-транс-гідроксиметаболіт. Залишкова кількість виділяється як сума метаболітів, жоден з яких не перевищує 5 % від загальної кількості.

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

Немає підтвердження здатності цилостазолу індукувати мікросомальні ферменти печінки. Фармакокінетика цилостазолу та його метаболітів не залежала значною мірою від віку або статі пацієнтів 50-80 років.

В осіб із тяжкою нирковою недостатністю вільна фракція цилостазолу була на 27 % вищою, а  $C_{max}$  та AUC були відповідно на 29 % та 39 % нижчими, ніж в осіб з нормальною функцією нирок.  $C_{max}$  та AUC дегідрометаболіту були відповідно на 41 % та 47 % нижчими у пацієнтів з тяжкими порушеннями нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

$C_{max}$  та AUC 4'-транс-гідроксицилостазолу були на 173 % та 209 % вищими в осіб із 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 болей 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 контрольовані програми занять спортом) та інші відповідні заходи не призвели до значного послаблення симптомів переміжної кульгавості.

#### ***Протипоказання.***

Відома гіперчутливість до цилостазолу або до будь-якого компонента лікарського засобу, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну  $\leq 25$  мл/хв), помірна або тяжка печінкова недостатність, застійна серцева недостатність, вагітність, будь-яка відома схильність до кровотечі (наприклад, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення, нещодавній геморагічний інсульт (до 6 місяців), проліферативна форма діабетичної ретинопатії, слабо контрольована гіпертензія). Протипоказано пацієнтам зі шлуночковою тахікардією, шлуночковою фібриляцією або мультилокулярною шлуночковою ектопією, що проходили або не проходили відповідну терапію; пацієнтам з подовженням інтервалу QT; тяжка тахіаритмія; нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда протягом останніх 6 місяців або коронарне втручання протягом останніх 6 місяців; одночасне лікування двома або більше додатковими антитромбоцитарними засобами або антикоагулянтами (наприклад ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, гепарин, варфарин, аценокумарол, дабігатран, ривароксабан або апіксабан).

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

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

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

**Клопідогрель та інші антитромбоцитарні засоби.** Сумісний прийом цилостазолу та клопідогрелю не впливав на кількість тромбоцитів, протромбіновий час (ПЧ) або активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ). Усі здорові учасники досліджень мали подовжений

час кровотечі при прийомі клопідогрелю у монотерапії та сумісному застосуванні з цилостазолом, що не призводило до значного сумарного впливу на час кровотечі. Проте слід дотримуватися обережності при комбінованому застосуванні цилостазолу з будь-якими антитромботичними засобами. Слід розглянути можливість періодичного моніторингу часу кровотечі. Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам, які отримують багатоскладову антитромботичну терапію.

*Пероральні антикоагулянти (наприклад варфарин).* При однократному прийомі не було виявлено пригнічення метаболізму варфарину або впливу на параметри коагуляції (ПЧ, АЧТЧ, час кровотечі). Проте рекомендовано дотримуватися обережності пацієнтам, які приймають цилостазол з будь-яким антикоагуляційним засобом, та проводити періодичний моніторинг для мінімізації можливості кровотечі.

*Інгібітори цитохрому P450 (CYP).* Цилостазол значною мірою метаболізується ферментами CYP, особливо CYP3A4 та CYP2C19, і меншою мірою – CYP1A2. Дегідрометаболіт, який має антитромбоцитарну активність у 4-7 разів вищу, ніж цилостазол, імовірно, утворюється головним чином під дією CYP3A4. 4'-транс-гідроксиметаболіт, з активністю 1/5 від 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 двічі 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 підвищенням AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту.

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

Застосування 100 мг цилостазолу двічі на добу з дилтіаземом (інгібітор CYP3A4) 180 мг 1 раз на добу призводило до підвищення AUC цилостазолу на 44 %. Сумісний прийом не впливав на експозицію дегідрометаболіту, але підвищував AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту на 40 %. У пацієнтів сумісний прийом з дилтіаземом призводив до підвищення AUC цилостазолу на 53 %.

Прийом однократної дози 100 мг цилостазолу з 240 мл грейпфрутового соку (інгібітор кишкового CYP3A4) не проявляв помітного ефекту на фармакокінетику цилостазолу.

Одноразовий прийом 100 мг цилостазолу на 7-й день застосування омепразолу (інгібітор CYP2C19) 40 мг 1 раз на добу підвищував AUC цилостазолу до 26 %, що супроводжувалося підвищенням на 69 % AUC дегідрометаболіту та зниженням на 31 % AUC 4'-транс-гідроксиметаболіту, що в цілому підвищувало загальну фармакологічну активність на 42 % порівняно з монотерапією цилостазолом.

*Субстрати ферменту цитохром P 450.* Було відзначено підвищення цилостазолом AUC ловастатину (чутливий субстрат CYP3A4) та його β-гідроксикислоти до 70 %. Слід

дотримуватися обережності при сумісному прийомі цилостазолу з субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом (наприклад цизаприд, галофантрин, пімозид, похідні ріжків). Необхідна обережність у разі сумісного прийому з симвастатином.

*Індуктори ферменту цитохром Р 450.* Вплив індукторів CYP3A4 та CYP2C19 (таких як карбамазепін, фенітоїн, рифампіцин та препарати звіробію) на фармакокінетику цилостазолу не був досліджений. Теоретично антитромботична дія може бути змінена, тому необхідно проводити моніторинг у випадку застосування цилостазолу з індукторами Р 450.

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

### **Особливості застосування.**

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

Оскільки лікарський засіб здатний пригнічувати агрегацію тромбоцитів, збільшується ризик кровотеч під час хірургічних втручань (включаючи незначні втручання, наприклад видалення зуба). Якщо пацієнту необхідно провести хірургічне втручання та 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 одужували після припинення прийому цилостазолу. Проте декілька випадків панцитопенії та апластичної анемії мали летальні наслідки.

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

Необхідна обережність при сумісному застосуванні цилостазолу з інгібіторами або індукторами CYP 3A4, CYP 2C19 або субстратами CYP 3A4.

Необхідно з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам із передсердною або шлуночковою ектопією, фібриляцією або тріпотінням передсердь.

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

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

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Відсутні підтверджені дані щодо застосування цилостазолу вагітним, потенційний ризик невідомий. Лікарський засіб не застосовувати вагітним.

Цилостазол може проникати у грудне молоко, точні дані відсутні. Враховуючи можливий негативний вплив на новонароджених, застосування лікарського засобу у період годування груддю не рекомендується.

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

Слід дотримуватися обережності, оскільки при прийомі лікарського засобу можливе запаморочення.

### ***Спосіб застосування та дози.***

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

Прийом лікарського засобу під час їжі може підвищувати його максимальні концентрації у плазмі крові, що збільшує ризик побічних реакцій. Значне покращення стану пацієнтів спостерігається після прийому препарату протягом 16-24 тижнів, іноді покращення відзначали вже після лікування протягом 4-12 тижнів. Якщо протягом 6 місяців лікування не було ефективним, лікар повинен призначити іншу терапію.

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

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

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Для пацієнтів з легкою формою захворювання печінки спеціальна корекція дозування не потрібна. 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 у корекції дози для цієї категорії пацієнтів.

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

### ***Передозування.***

Інформація про гостре передозування обмежена. Можливі сильний головний біль, діарея, тахікардія та серцеві аритмії. За пацієнтами необхідно спостерігати та проводити підтримувальну терапію. Необхідно спорожнити шлунок за допомогою індукції блювання або промивання.

### ***Побічні реакції.***

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

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

*З боку імунної системи:* алергічні реакції.

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

*З боку психічної системи:* тривожність.

*З боку нервової системи:* головний біль; запаморочення; безсоння, незвичайні сновидіння; парез, гіпестезія.

*З боку органів зору:* кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху:* шум у вухах.

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

*З боку дихальних шляхів:* риніт, фарингіт; диспное, пневмонія, кашель; інтерстиціальна пневмонія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* діарея, порушення випорожнення; нудота, блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі; гастрит.

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

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

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: міалгія.*

*З боку нирок та сечовивідних шляхів: ниркова недостатність, порушення функції нирок; гематурія, полакіурія.*

*Загальні розлади: біль у грудях, астенія; озноб, гіпертермія, нездужання, біль.*

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

*Збільшення кількості випадків серцебиття та периферичних набряків спостерігалось, якщо цілостазол застосовувати сумісно з іншими вазодилататорами, які можуть спричинити рефлекторну тахікардію, наприклад з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів.*

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

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

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua).

# ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

**ПЛЕСТАЗОЛ**

**(PLESTAZOL)**

## **Состав:**

*действующее вещество:* цилостазол;

1 таблетка содержит цилостазола 50 мг или 100 мг;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, гипромелоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кальция кармелоза.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки по 50 мг: таблетки плоскоцилиндрической формы с фаской, белого или почти белого цвета;

таблетки по 100 мг: таблетки плоскоцилиндрической формы с фаской и риской, белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антитромботические средства. Антиагреганты.

Код АТХ В01А С23.

## **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Цилостазол является ингибитором агрегации тромбоцитов. Препарат улучшает способность переносить физические нагрузки, которую оценивают по абсолютной дистанции при перемежающейся хромоте (или максимальной дистанции ходьбы (МДХ)) и начальной дистанции перемежающейся хромоты (или безболезненной дистанции ходьбы (БДХ)) в тестировании на беговой дорожке. По результатам исследований при разных нагрузках было установлено значительное абсолютное улучшение на 42 метра максимальной дистанции ходьбы (МДХ) в сравнении с плацебо. Это соответствует относительному улучшению 100 % по сравнению с плацебо. Данный эффект был несколько слабее у больных сахарным диабетом.

Цилостазол имеет вазодилататорный эффект, который был подтвержден при измерении

кровотока нижних конечностей с помощью тензометрической плетизмографии. Цилостазол также ингибирует пролиферацию клеток гладких мышц и ингибирует реакцию высвобождения тромбоцитов тромбоцитарного фактора роста и PF-4 в тромбоцитах человека.

Исследования продемонстрировали, что цилостазол вызывает обратимое угнетение агрегации тромбоцитов. Ингибирование эффективно против ряда агрегантов (включая арахидоновую кислоту, коллаген, АДФ и адреналин), у пациентов ингибирование длится до 12 часов, и по завершению приема цилостазола восстановление агрегации проходило в пределах 48-96 часов, без эффекта рикошета (гиперагрегации). Также установлено влияние цилостазола на липиды, циркулирующие в плазме крови. Прием препарата снижает уровень триглицеридов и повышает уровень HDL-холестерола. Длительное применение препарата не вызывало увеличения уровня летальности среди пациентов в сравнении с плацебо.

#### *Фармакокинетика.*

При регулярном приеме цилостазола в дозе 100 мг дважды в сутки у пациентов с заболеваниями периферических сосудов стабильное состояние достигается в течение 4 дней.  $C_{max}$  цилостазола и его первичных метаболитов повышается менее пропорционально с повышением дозы. Тем не менее AUC цилостазола и его метаболитов увеличивается приблизительно пропорционально дозированию. Явный период полувыведения цилостазола составляет 10,5 часа. Существует два главных метаболита – дегидроцилостазол и 4'-транс-гидроксицилостазол, которые имеют близкие показатели полувыведения. Дегидрометаболит имеет в 4-7 раз более высокую антитромботическую активность чем исходное вещество, а 4'-транс-гидроксиметаболит – 1/5 от активности цилостазола. Концентрации в плазме крови (полученные с помощью AUC) дегидро- и 4'-транс-гидроксиметаболитов приблизительно составляют 41 % и 12 % от концентрации цилостазола соответственно.

Цилостазол выводится преимущественно с помощью метаболизма и дальнейшего выведения его метаболитов с мочой. Первичные изоферменты цитохрома P450, которые принимают участие в его метаболизме, – CYP3A4, в меньшей степени – CYP2C19 и в еще меньшей степени – CYP1A2. Главный путь выведения – с мочой (74 %), остаточные количества выделяются с калом. Незначительные количества неизмененного цилостазола выделяются с мочой, и менее 2 % его дозы выделяется в виде дегидроцилостазола. Приблизительно 30 % начальной дозы выделяется с мочой как 4'-транс-гидроксиметаболит. Остаточное количество выделяется как сумма метаболитов, ни один из которых не превышает 5 % от общего количества.

Цилостазол связывается с белками на 95-98 %, преимущественно с альбумином. Дегидрометаболит и 4'-транс-гидроксиметаболит связываются с белками на 97,4 % и 66 % соответственно. Отсутствуют данные относительно способности цилостазола индуцировать микросомальные ферменты печени. Фармакокинетика цилостазола и его метаболитов не зависела в значительной степени от возраста или пола пациентов 50-80 лет.

У лиц с тяжелой почечной недостаточностью свободная фракция цилостазола была на 27 % выше, а  $C_{max}$  и AUC были соответственно на 29 % и 39 % ниже, чем у лиц с нормальной функцией почек.  $C_{max}$  и AUC дегидрометаболита были соответственно на 41 % и 47 % ниже у пациентов с тяжелыми нарушениями почек в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек.  $C_{max}$  и AUC 4'-транс-гидроксицилостазола были на 173 % и 209 % выше у лиц с тяжелой почечной недостаточностью. Нет данных относительно пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью.

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

Для увеличения максимальной безболезненной дистанции ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой, которые не имеют боли в состоянии покоя и признаков некроза периферических тканей (заболевания периферических артерий, стадия II по Фонтейну).

Применять как терапию второй линии для пациентов, у которых изменение образа жизни (включая отказ от курения и контролируемые программы занятий спортом) и другие соответствующие меры не привели к значительному ослаблению симптомов перемежающейся хромоты.

### ***Противопоказания.***

Известная гиперчувствительность к цилостазолу или к любому компоненту лекарственного средства, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $\leq 25$  мл/мин), умеренная или тяжелая печеночная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, беременность, любая известная склонность к кровотечению (например, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавний геморрагический инсульт (до 6 месяцев), пролиферативная форма диабетической ретинопатии, слабо контролируемая гипертензия). Противопоказано пациентам с желудочковой тахикардией, желудочковой фибрилляцией или мультифокальной желудочковой эктопией, которые проходили или не проходили соответствующую терапию; пациентам с удлинением интервала QT; тяжелая тахикардия; нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев или коронарное вмешательство в течение последних 6 месяцев; одновременное лечение двумя или более дополнительными антитромбоцитарными средствами или антикоагулянтами (например ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, гепарин, варфарин, аценокумарол, дабигатран, ривароксабан или апиксабан).

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

*Антитромботические средства.* Цилостазол является ингибитором фосфодиэстеразы III с антитромботической активностью. Его применение здоровым лицам в дозе 150 мг в течение 5 дней не приводило к удлинению времени кровотечения.

*Ацетилсалициловая кислота (АСК).* Совместное применение с АСК в течение короткого времени (до 4 дней) было связано с повышением на 23-25 % угнетения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в сравнении с приемом только АСК. Не наблюдалось очевидных тенденций к увеличению уровня геморрагических побочных эффектов у пациентов, которые принимали аспирин и цилостазол, сравнительно с пациентами, которые принимали плацебо и эквивалентные дозы АСК.

*Клопидогрель и другие антитромботические средства.* Совместный прием цилостазола и клопидогреля не влиял на количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ) или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Все здоровые участники исследований имели удлиненное время кровотечения при приеме клопидогреля в монотерапии

и в совместном применении с цилостазолом, что не приводило к значительному суммарному влиянию на время кровотечения. Тем не менее, нужно соблюдать осторожность при комбинированном применении цилостазола с любыми антитромботическими средствами. Необходимо рассмотреть возможность периодического мониторинга времени кровотечения. Особое внимание необходимо уделять пациентам, которые получают многокомпонентную антитромботическую терапию.

*Пероральные антикоагулянты (например варфарин).* При однократном приеме не было обнаружено угнетение метаболизма варфарина или влияние на параметры коагуляции (ПВ, АЧТВ, время кровотечения). Тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность пациентам, которые принимают цилостазол с любым антикоагуляционным средством, и проводить периодический мониторинг для минимизации возможности кровотечения.

*Ингибиторы цитохрома P450 (CYP).* Цилостазол в значительной мере метаболизируется ферментами CYP, особенно CYP3A4 и CYP2C19, и в меньшей мере – CYP1A2.

Дегидрометаболит, который имеет антитромботическую активность в 4-7 раз выше, чем цилостазол, вероятно, образуется главным образом под действием CYP3A4. 4'-транс-гидроксиметаболит, с активностью 1/5 от цилостазола, вероятно, образуется с помощью CYP2C19. Таким образом, средства, которые подавляют CYP3A4 (например некоторые макролиды, азоловые противогрибковые средства, ингибиторы протеаз) или CYP2C19 (например ингибиторы протонного насоса), повышают общую фармакологическую активность на 32 % и 42 % соответственно и могут усиливать побочные эффекты цилостазола. Может быть необходимым снижение дозы цилостазола до 50 мг дважды в сутки в зависимости от индивидуальной эффективности и переносимости.

Прием 100 мг цилостазола на 7-й день применения эритромицина (умеренный ингибитор CYP3A4) 500 мг 3 раза в сутки приводило к повышению AUC цилостазола до 74 %, которое сопровождалось снижением на 24 % AUC его дегидрометаболита, но с заметным повышением AUC 4'-транс-гидроксиметаболита.

Совместный прием однократных доз кетоконазола (сильный ингибитор CYP3A4) 400 мг и цилостазола 100 мг приводило к повышению AUC цилостазола на 117 %, которое сопровождалось снижением на 15 % AUC дегидрометаболита и повышением на 87 % AUC 4'- транс-гидроксиметаболита, что в общем повышало общую фармакологическую активность на 32 % в сравнении с монотерапией цилостазолом.

Применение 100 мг цилостазола дважды в сутки с дилтиаземом (ингибитор CYP3A4) 180 мг 1 раз в сутки приводило к повышению AUC цилостазола на 44 %. Совместный прием не влиял на экспозицию дегидрометаболита, но повышал AUC 4'- транс-гидроксиметаболита на 40 %. У пациентов совместный прием с дилтиаземом приводил к повышению AUC цилостазола на 53 %.

Прием однократной дозы 100 мг цилостазола с 240 мл грейпфрутового сока (ингибитор кишечного CYP3A4) не оказывал заметного эффекта на фармакокинетику цилостазола.

Однократный прием 100 мг цилостазола на 7-й день применения омепразола (ингибитор CYP2C19) 40 мг 1 раз в сутки повышал AUC цилостазола до 26 %, что сопровождалось повышением на 69 % AUC дегидрометаболита и снижением на 31 % AUC 4'-транс-гидроксиметаболита, что в итоге повышало общую фармакологическую активность на 42 % в сравнении с монотерапией цилостазолом.

*Субстраты фермента цитохром Р 450.* Было отмечено повышение цилостазолом АУС ловастатина (чувствительный субстрат СYP3A4) и его β-гидроксикислоты до 70 %. Необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме цилостазола с субстратами СYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например цизаприд, галофантрин, пимозид, производные спорыньи). Необходима осторожность в случае совместного приема с симвастатином.

*Индукторы фермента цитохром Р 450.* Влияние индукторов СYP3A4 и СYP2C19 (таких как карбамазепин, фенитоин, рифампицин и препараты зверобоя) на фармакокинетику цилостазола не было исследовано. Теоретически антитромботическое действие может изменяться, поэтому необходимо проводить мониторинг в случае применения цилостазола с индукторами Р 450.

Во время исследований табакокурение (которое индуцирует СYP1A2) снижало концентрацию цилостазола в плазме крови на 18 %.

### ***Особенности применения.***

Пациентов необходимо предупредить о необходимости обращения к врачу в случаях возникновения кровотечений или синяков во время терапии. В случае возникновения глазных кровотечений прием цилостазола необходимо прекратить.

Так как лекарственное средство способно угнетать агрегацию тромбоцитов, повышается риск кровотечений во время хирургических вмешательств (включая незначительные вмешательства, например удаление зуба). Если пациенту необходимо провести хирургическое вмешательство и антиагрегационный эффект является нежелательным, прием цилостазола нужно прекратить за 5 дней до операции.

Поступали единичные сообщения о гематологических отклонениях, включая тромбоцитопению, лейкопению, агранулоцитоз, панцитопению и апластическую анемию. Большинство пациентов выздоравливали после прекращения приема цилостазола. Тем не менее, несколько случаев панцитопении и апластической анемии имели летальный исход.

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о любых признаках, которые могут свидетельствовать о раннем развитии патологических изменений крови, таких как гипертермия и боль в горле. Необходимо провести полный анализ крови, если есть подозрения на инфекцию или имеют место любые другие клинические признаки патологических изменений крови. Прием цилостазола нужно прекратить, если имеются клинические или лабораторные доказательства патологических изменений крови.

Необходима осторожность при совместном применении цилостазола с ингибиторами или индукторами СYP 3A4, СYP 2C19 или субстратами СYP 3A4.

Необходимо с осторожностью назначать лекарственное средство пациентам с предсердной или желудочковой эктопией, фибрилляцией или трепетанием предсердий.

Необходима осторожность при совместном приеме цилостазола с любыми другими средствами, которые могут снижать артериальное давление, поскольку существует риск аддитивного гипотензивного эффекта с рефлекторной тахикардией.

Следует соблюдать осторожность при назначении цилостазола с любыми другими антитромботическими средствами.

Эффект торможения приступа инсульта, который проявляет данный препарат, не исследовался при асимптоматическом ишемическом инсульте.

#### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

Отсутствуют подтвержденные данные по применению цилостазола беременным, потенциальный риск неизвестен. Лекарственное средство не применять беременным.

Цилостазол может проникать в грудное молоко, точные данные отсутствуют. Учитывая возможное негативное влияние на новорожденных, применение лекарственного средства в период кормления грудью не рекомендуется.

#### *Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Следует соблюдать осторожность, поскольку при приеме лекарственного средства возможно головокружение.

#### **Способ применения и дозы.**

Рекомендованная доза лекарственного средства – по 100 мг 2 раза в сутки. Таблетки принимать за 30 минут до приема пищи или через 2 часа после приема еды утром и вечером.

Прием лекарственного средства во время еды может повышать его максимальные концентрации в плазме крови, что увеличивает риск побочных реакций. Значительное улучшение состояния пациентов наблюдается после приема препарата в течение 16-24 недель, иногда улучшение отмечали уже после 4-12 недель терапии. Если в течение 6 месяцев лечение не было эффективным, врач должен назначить другую терапию.

Уменьшение дозы до 50 мг дважды в сутки рекомендуется для пациентов, получающих препараты, которые сильно ингибируют CYP3A4, например, некоторые макролиды, азольные фунгициды, ингибиторы протеазы, или препараты, которые сильно ингибируют CYP2C19, например омепразол (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Пациенты с почечной недостаточностью.* Для пациентов с клиренсом креатинина  $> 25$  мл/мин специальная коррекция дозы препарата не нужна. Цилостазол противопоказан пациентам с клиренсом креатинина  $\leq 25$  мл/мин.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* Для пациентов с легкой формой заболевания печени специальная коррекция дозы не нужна. Отсутствуют данные относительно пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью. Поскольку цилостазол активно метаболизируется ферментами печени, он противопоказан пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

*Пациенты пожилого возраста.* Нет необходимости в коррекции дозы для данной категории

пациентов.

*Дети.* Лекарственное средство не рекомендуется назначать детям из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности применения.

### ***Передозировка.***

Информация по острой передозировке ограничена. Возможны сильная головная боль, диарея, тахикардия и сердечные аритмии. За пациентами необходимо наблюдать и проводить поддерживающую терапию. Необходимо опорожнение желудка с помощью индукции рвоты или промывания.

### ***Побочные реакции.***

При применении цилостазола иногда могут возникнуть нежелательные эффекты, которые перечислено ниже.

*Со стороны кровеносной и лимфатической систем:* синяки; анемия; удлиненное время кровотечения, тромбоцитоз; единичные – склонность к кровотечению, тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, апластическая анемия.

*Со стороны иммунной системы:* аллергические реакции.

*Со стороны пищеварительной системы и метаболизма:* отек (периферический или отек лица); гипергликемия, сахарный диабет; анорексия.

*Со стороны психической системы:* тревожность.

*Со стороны нервной системы:* головная боль; головокружение; бессонница, необычные сновидения; парез, гипестезия.

*Со стороны органов зрения:* конъюнктивит.

*Со стороны органов слуха:* шум в ушах.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* сердцебиение, тахикардия, стенокардия, аритмия, желудочковые экстрасистолы; инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия, обморок, глазные кровоизлияния, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, неопределенные кровотечения, ортостатическая гипотензия; приливы, гипертензия, гипотензия, мозговые кровоизлияния, легочные кровоизлияния, мышечные кровоизлияния, кровоизлияния в дыхательных путях, подкожные кровоизлияния.

*Со стороны дыхательных путей:* ринит, фарингит; диспноэ, пневмония, кашель;

интерстициальная пневмония.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, нарушение испражнения; тошнота, рвота, диспепсия, метеоризм, боль в животе; гастрит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* гепатит, нарушение функции печени, желтуха.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь, зуд; экзема, синдром Стивенса- Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница.

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* миалгия.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* почечная недостаточность, нарушение функции почек; гематурия, поллакиурия.

*Общие расстройства:* боль в груди, астения; озноб, гипертермия, недомогание, боль.

*Лабораторные исследования:* повышение уровней мочевой кислоты, мочевины в крови, креатинина.

Учащение случаев сердцебиения и периферических отеков наблюдалось, если цилостазол применять совместно с другими вазодилататорами, которые могут вызывать рефлекторную тахикардию, например с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере; по 3 или 6 блистеров в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua).