

### ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

▼ Данное лекарственное средство подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию о безопасности. Специалистам здравоохранения предлагается сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. См. раздел «Побочное действие» для информации о том, каким образом следует сообщать о нежелательных реакциях.

Прочитайте внимательно этот листок-вкладыш, прежде чем применять препарат!

Храните этот листок-вкладыш. Вам может понадобиться перечитать его.

Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, пожалуйста, проконсультируйтесь с Вашим врачом.

#### Состав лекарственного средства:

**международное непатентованное название (МНН):** cilostazol;

**основные физико-химические свойства:** таблетки плоскоцилиндрической формы с фаской, белого или почти белого цвета;

#### состав:

**действующее вещество:** 1 таблетка содержит цилостазола 50 мг;

**вспомогательные вещества:** крахмал кукурузный, гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кальция кармеллоза.

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

26, 07 2019 г. № 924

**Форма выпуска.** Таблетки.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антитромботические средства. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин. Код АТХ В01АС23.

#### Фармакологические свойства.

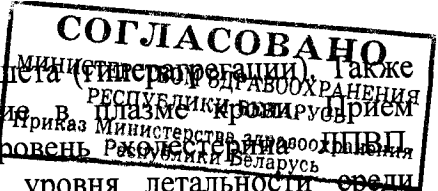
##### Фармакодинамика.

Цилостазол является ингибитором агрегации тромбоцитов. Препарат улучшает способность переносить физические нагрузки, которую оценивают по абсолютной дистанции при перемежающейся хромоте (или максимально проходимое расстояние, ACD) и начальной дистанции перемежающейся хромоты (или расстояние, проходимое без признаков боли, ICD) в тестировании на беговой дорожке. По результатам исследований при разных нагрузках, было установлено значительное абсолютное улучшение на 42 метра максимальной дистанции ходьбы (ACD) в сравнении с плацебо. Это соответствует относительному улучшению 100 % по сравнению с плацебо. Данный эффект был несколько слабее у пациентов с сахарным диабетом. Известно, что данные, полученные в ходе девяти плацебо-контролируемых исследований (в которых 1 634 пациента получали лечение цилостазолом), показали, что цилостазол улучшает способность переносить физическую нагрузку, оцениваемую изменениями в абсолютной продолжительности ходьбы (ACD, максимально проходимое расстояние) и в продолжительности ходьбы без хромоты (ICD, или расстояние, проходимое без признаков боли) в рамках теста на беговой дорожке. После 24 недель лечения среднее увеличение расстояния ACD при приеме цилостазола в дозировке 100 мг два раза в сутки в среднем составляло от 60,4 до 129,1 метров, в то время как среднее увеличение расстояния ICD составляло от 47,3 до 93,6 метров.

Цилостазол имеет вазодилатирующий 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.

Известно, что исследования на животных и с участием людей показали, 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

9338 - 2019



агрегации проходило в пределах 48-96 часов, без эффекта рикошета (гиперкоагуляции). Также установлено влияние цилостазола на липиды, циркулирующие в плазме крови. Прием препарата снижает уровень триглицеридов и повышает уровень холестерина. Длительное применение препарата не вызывало увеличения уровня летальности среди пациентов в сравнении с плацебо.

Известно, что результаты клинического исследования IV фазы (рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое), в результате которого оценивались долгосрочные эффекты лечения цилостазолом, с акцентом на смертность и безопасность у пациентов с перемежающейся хромотой и не страдающих сердечной недостаточностью при приеме в общей сложности в течение максимум трех лет, продемонстрировали, что длительное лечение цилостазолом не приводило к проблемам с безопасностью.

**Фармакокинетика.**

При регулярном приеме цилостазола в дозе 100 мг дважды в день у пациентов с заболеваниями периферических сосудов стабильное состояние достигается в течение 4 дней. C<sub>max</sub> 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 часов. 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<sub>max</sub> и AUC были соответственно на 29 % и 39 % ниже, чем у лиц с нормальной функцией почек. C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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.

**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 препарата, 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, тяжелой тахикардией; 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 лекарственными средствами.**

*Антитромботические средства.* Цилостазол является ингибитором фосфодиэстеразы III с антитромботической активностью. Его применение здоровым лицам в дозе 150 мг два раза в сутки 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-гидрокси метаболит, 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 день 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 день приводило к повышению AUC цилостазола до 74 %, которое

9338 - 2019  
СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ № 400  
117 В/арх

сопровождалось снижением на 24 % AUC его дегидрометаболита, совместным приемом цилостазола и его дегидрометаболита, AUC 4'-транс-гидрокси метаболита.

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

Применение 100 мг цилостазола дважды в день с дилтиаземом (ингибитор CYP3A4) 180 мг 1 раз в день приводило к повышению AUC цилостазола на 44 %. Совместный прием не влиял на экспозицию дегидрометаболита, но повышал AUC 4'- транс-гидрокси метаболита 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 один раз в день повышал AUC цилостазола до 26 %, что сопровождалось повышением на 69 % AUC дегидрометаболита и снижением на 31 % AUC 4'-транс-гидрокси метаболита, что в итоге повышало общую фармакологическую активность на 42 % в сравнении с монотерапией цилостазолом.

*Субстраты фермента цитохром P 450.* Было отмечено повышение цилостазолом AUC ловастатина (чувствительный субстрат CYP3A4) и его β-гидроксикислоты до 70 %. Необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме цилостазола с субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например цизаприд, галофантрин, пимозид, производные спорыньи). Необходима осторожность в случае совместного приема с симвастатином.

*Индукторы фермента цитохром P 450.* Влияние индукторов CYP3A4 и CYP2C19 (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 P 450. Во время исследований табакокурение (которое индуцирует CYP1A2) снижало концентрацию цилостазола в плазме крови на 18 %.

*Другие потенциальные взаимодействия.* Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любым другим средством, способным снижать артериальное давление, в виду возможности развития аддитивного гипотензивного эффекта, сопровождаемого рефлекторной тахикардией.

*Если Вы принимаете какие-либо другие лекарственные средства, проконсультируйтесь с врачом относительно возможности применения препарата.*

**Меры предосторожности. Перед началом лечения посоветуйтесь с врачом!**

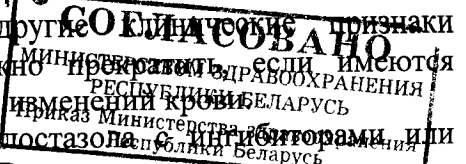
Приемлемость лечения цилостазолом следует тщательно оценивать наряду с другими вариантами лечения, такими как реваскуляризация.

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 препарат способен 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 антибиотиками или индукторами CYP3A4, CYP2C19 или субстратами CYP3A4. В таких случаях рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг два раза в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»). Необходимо с осторожностью назначать препарат пациентам с предсердной или желудочковой эктопией, фибрилляцией или трепетанием предсердий.

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

Пациентов, которые могут быть подвержены повышенному риску серьезных побочных эффектов со стороны сердца в результате увеличения частоты сердечных сокращений, например, пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, следует тщательно наблюдать во время лечения цилостазолом; следует учитывать, что цилостазол противопоказан пациентам, перенесшим нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда/коронарное вмешательство в течении последних 6 месяцев, или с тяжелой тахиаритмией в анамнезе.

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.

*Применение в период беременности или кормления грудью, влияние на фертильность.*

**Беременность.** Отсутствуют подтвержденные данные по применению цилостазола беременным. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат не применяют в период беременности (см. раздел «Противопоказания»).

**Кормление грудью.** Исследования на животных показали, что цилостазол может проникать в грудное молоко. Точные данные о выделении цилостазола в грудное молоко женщины отсутствуют. Учитывая возможное негативное влияние на ребенка, применение препарата в период кормления грудью не рекомендуется. В случае необходимости лечение следует прекратить кормление грудью.

**Фертильность.** Цилостазол не влиял на репродуктивную функцию в исследованиях на животных.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.** Следует соблюдать осторожность, поскольку при приеме препарата возможно головокружение.

### **Способ применения и дозы.**

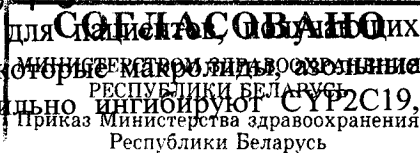
Рекомендованная доза препарата – по 100 мг 2 раза в сутки. Таблетки принимают за 30 минут до приема пищи или через 2 часа после приема еды утром и вечером.

В случае пропуска дозы необходимо дождаться времени очередного приема таблеток Плестазол и продолжить принимать лекарственное средство в рекомендованном врачом режиме. Не следует принимать двойную дозу, чтобы восполнить забытую.

Прием лекарственного средства во время еды может повышать его максимальные концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ), 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 3 месяцев лечение не было эффективным, врач должен назначить другую терапию.

Пациентам, принимающим цилостазол, следует придерживаться изменений в своем образе жизни (отказ от курения и физических упражнений) и продолжать фармакологические вмешательства (например, прием липид-понижающих антитромбоцитарных средств), что бы уменьшить риск развития сердечно-сосудистых явлений. Цилостазол не заменяет данные виды лечений.

Уменьшение дозы до 50 мг дважды в сутки рекомендуется для пациентов, принимающих препараты, которые сильно ингибируют CYP3A4, например, некоторые макролиды, азольные фунгициды, ингибиторы протеазы, или препараты, которые сильно ингибируют CYP2C19, например омепразол.



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

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

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

*Применение у детей.* Препарат 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.

### **Побочное действие.**

Нежелательные реакции, о которых сообщается в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период, перечислены в таблице ниже.

Частота их возникновения следующая:

очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); неизвестно (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Частота случаев реакций, наблюдавшихся в пострегистрационный период, считается неизвестной (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* часто – синяки; нечасто – анемия; редко – удлиненное время кровотечения, тромбоцитоз; неизвестно – склонность к кровотечению, тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, апластическая анемия.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто – аллергические реакции.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – отек (периферический или отек лица), анорексия; нечасто – гипергликемия, сахарный диабет.

*Нарушения психики:* нечасто – тревога.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – бессонница, необычные сновидения; неизвестно – парез, гипестезия.

*Нарушения со стороны органов зрения:* неизвестно – конъюнктивит.

*Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения:* неизвестно – шум в ушах.

*Нарушения со стороны сердца:* часто – сердцебиение, тахикардия, стенокардия, аритмия, желудочковые экстрасистолы; нечасто – инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия, обморок.

*Нарушения со стороны сосудов:* нечасто – глазные кровоизлияния, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, неопределенные кровотечения, ортостатическая гипотензия; неизвестно – приливы, гипертензия, гипотензия, мозговые кровоизлияния, легочные кровоизлияния, мышечные кровоизлияния, кровоизлияния в дыхательных путях, подкожные кровоизлияния.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – ринит, фарингит; нечасто – диспноэ, пневмония, кашель; неизвестно – интерстициальная

