Состав

действующее вещество: cilostazol;

1 таблетка содержит цилостазолу 100 мг

таблетки по 100 мг: вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, гидроксиметилпропилцелюлоза Е 5, целлюлоза микрокристаллическая 101, магния стеарат, кальция кармеллоза.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки по 100 мг: круглые, плоские таблетки от белого до почти белого цвета, с гравировкой «100» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Ингибиторы агрегации тромбоцитов за исключением гепарина.

Код АТХ B01A C23.

Фармакодинамика

Цилостазол является ингибитором агрегации тромбоцитов. Препарат улучшает способность переносить физические нагрузки, которая оценивается по абсолютной дистанцией при перемежающейся хромоты (или максимальной дистанцией ходьбы, МДХ) и начальной дистанцией перемежающейся хромоты (или безболезненной дистанцией ходьбы, БДХ) в тестировании на беговой дорожке. По результатам исследований при различных нагрузках было установлено значительное абсолютное улучшение на 42 метра максимальной дистанции ходьбы (МДХ) при применении препарата по сравнению с таковой при приеме плацебо. Это соответствует относительному улучшению на 100% по сравнению с плацебо. Этот эффект был несколько ниже у больных сахарным диабетом.

Цилостазол имеет вазодилататорный эффект, что было подтверждено измерением 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 показали, что цилостазол вызывает обратимое подавление агрегации тромбоцитов. Ингибирование эффективное против ряда агрегантов (включая арахидоновую кислоту, коллаген, АДФ и адреналин), у пациентов ингибирования продолжается до 12 часов, а после завершения приема цилостазолу восстановления агрегации проходило в пределах 48-96 часов без эффекта рикошета (гиперагрегации). Также установлено влияние цилостазола на липиды, которые циркулируют в плазме крови. Прием препарата снижает уровень триглицеридов и повышает уровень HDL-холестерина. Длительное применение препарата не вызвало увеличение уровня летальности среди пациентов по сравнению с плацебо.

Фармакокинетика

При регулярном приеме цилостазола в дозе 100 мг 2 раза в сутки у пациентов с заболеваниями периферических сосудов стабильное состояние достигается в течение 4 дней. Максимальная концентрация (max) цилостазола и его первичных метаболитов повышается менее пропорционально с повышением дозы. Однако площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) цилостазола и его метаболитов увеличивается примерно пропорционально дозированию. Явный период полувыведения цилостазола составляет 10,5 часа. Существует два основных метаболита - дегидроцилостазол и 4'-транс-гидроксицилостазол, имеющих близкие показатели полувыведения. Дегидрометаболит имеет в 4-7 раз выше антитромботической активностью, 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 примерно 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, участвующие в его метаболизме, - CYP3A4, в меньшей степени CYP2C19 и еще в меньшей степени CYP1A2. Главный путь выведения - с мочой (74%), остаточные количества выделяются с калом. Незначительные количества неизмененного цилостазола выделяются с мочой, а менее 2% его дозы выделяется в виде дегидроцилостазола. Примерно 30% от начальной дозы выделяется с мочой в виде 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.

Нет подтверждения способности цилостазола индуцировать микросомальные ферменты печени. Фармакокинетика цилостазола и его метаболитов не зависела во многом от возраста или пола пациентов 50-80 лет.

У лиц с тяжелой почечной недостаточностью свободная фракция цилостазола была на 27% выше, а максимальная концентрация 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 по сравнению 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 по пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью.

Показания

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

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к цилостазолу или любого компонента препарата;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина 25 мл/мин);
- умеренная или тяжелая печеночная недостаточность;
- застойная сердечная недостаточность;
- беременность;
- любая известная склонность к кровотечению (например активная язва, недавний геморрагический инсульт (в течение 6 месяцев), пролиферативная форма диабетической ретинопатии, слабо контролированная артериальная гипертензия);
- желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков или мультифокальная желудочковая эктопия в анамнезе у пациентов, которые проходили или не проходили соответствующую терапию, а также удлинение интервала QT;
- тяжелая тахиаритмия в анамнезе;
- одновременное лечение двумя или более дополнительными антитромбоцитарными средствами или антикоагулянтами (например ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, гепарин, варфарин, аценокумарол, дабигатран, ривароксабан или апиксабан);

- нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев или коронарное вмешательство в течение последних 6 месяцев.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Антитромботические средства. Цилостазол является ингибитором фосфодиэстеразы III с антитромбоцитарной активностью. Его применение здоровым добровольцам 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% угнетение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с приемом только АСК. Не наблюдалось очевидных тенденций к увеличению уровня геморрагических побочных эффектов у пациентов, принимавших аспирин и цилостазол по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо и эквивалентные дозы АСК.

Клопидогрел и другие антитромбоцитарные 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 качестве монотерапии и совместном применении с цилостазолом, не приводило к значительному суммарному воздействию на время кровотечения. Однако следует соблюдать осторожность при комбинированном применении цилостазола с любыми антикоагулянтами средствами. Следует рассмотреть возможность периодического мониторинга времени кровотечения. Особое внимание необходимо уделять пациентам, которые получают многосложную антитромботическую терапию.

Пероральные антикоагулянты (например варфарин). При однократном приеме не было выявлено угнетение метаболизма варфарина или влияние на параметры коагуляции (ПЧ, АЧТВ, время кровотечения). Однако рекомендуется соблюдать осторожность пациентам, принимающим цилостазол с любым антикоагулянтным средством, и проводить периодический мониторинг для минимизации возможности кровотечения.

Ингибиторы цитохрома P450 (CYP). Цилостазол значительной степени метаболизируется ферментами CYP, особенно CYP3A4 и CYP2C19, и в меньшей степени - CYP1A2. Дегидрометаболит, который имеет антитромбоцитарную активность, в 4-7 раз выше, чем цилостазол, вероятно, образуется, главным

образом, под действием CYP3A4. 4'-транс-гидроксиметаболит с активностью, равной 1/5 активности цилостазола, вероятно, образуется с помощью CYP2C19. Таким образом, средства, подавляющие 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 повышать побочные эффекты цилостазола. Возможно снижение дозы цилостазола до 50 мг 2 раза 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 день 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 приводил к повышению AUC цилостазола на 117%, которое сопровождалось снижением на 15% AUC дегидрометаболита и повышением на 87% AUC 4'-транс-гидроксиметаболита, что в целом повышало общую фармакологическую активность на 32% по сравнению с монотерапией цилостазолом.

Применение 100 мг цилостазола дважды в день с дилтиаземом (ингибитор CYP3A4) 180 мг 1 раз в сутки приводило к повышению AUC цилостазола на 44%. Совместный прием не влияет 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 проявлял 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 целом повышало общую фармакологическую активность на 42% по сравнению с монотерапией цилостазолом.

Субстраты фермента цитохрома P450. Было отмечено повышение цилостазолом AUC ловастатина (чувствительный субстрат CYP3A4) и его β-гидроксикислоты до 70%. Следует соблюдать осторожность при одновременном

приеме цилостазола с субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (таких как цизаприд, галофантрин, пимозид, производные спорыньи). Необходима осторожность в случае совместного приема с симвастатином.

Индукторы фермента цитохрома P450. Влияние индукторов CYP3A4 и CYP2C19 (таких как карбамазепин, фенитоин, рифампицин и препараты зверобоя) на фармакокинетику цилостазола ни был исследован. Теоретически антитромботическое действие может быть изменена, поэтому необходимо проводить мониторинг в случае применения цилостазола с индукторами P450.

Во время исследований курения (которое индуцирует CYP1A2) снижало концентрацию цилостазола в плазме крови на 18%.

Особенности применения

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

В силу своего механизма действия цилостазол может вызвать тахикардию, сердцебиение, тахиаритмии и/или артериальной гипотензии. Увеличение частоты сердечных сокращений, ассоциированное с цилостазолом, составляет примерно от 5 до 7 ударов в минуту, поэтому у пациентов с риском данного явления препарат может вызывать стенокардию.

Пациенты, 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; нужно учитывать, что цилостазол противопоказан пациентам, которые перенесли нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда / коронарное вмешательство в течение последних 6 месяцев, и пациентам с тяжелой тахиаритмиями в анамнезе.

Следует соблюдать осторожность при назначении цилостазола пациентам с эктопией предсердий и желудочков, а также пациентам с фибрилляцией или трепетанием предсердий.

Пациентов следует предупредить о необходимости обратиться к врачу в случае появления кровотечений или синяков во время терапии. В случае появления глазных кровотечений прием цилостазола необходимо прекратить.

Поскольку препарат способен угнетать агрегацию тромбоцитов, увеличивается риск кровотечений при хирургических вмешательств (включая незначительные вмешательства, например удаление зуба). Если пациенту необходимо провести

хирургическое вмешательство и антиагрегационный эффект является нежелательным, прием цилостазола следует прекратить за 5 дней до операции.

Поступали отдельные сообщения про гематологические отклонения, включая тромбоцитопению, лейкопению, агранулоцитоз, панцитопению и апластическую анемию. Большинство пациентов выздоравливали после прекращения приема цилостазола. Однако несколько случаев панцитопенией 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, боль в горле. Необходимо провести полный анализ крови, если есть подозрение на инфекцию или имеющиеся любые другие клинические признаки патологических изменений крови. Прием цилостазола следует прекратить, если есть клинические или лабораторные доказательства патологических изменений крови.

У пациентов, принимавших мощные ингибиторы CYP3A4 или CYP2C19, наблюдалось увеличение уровня цилостазола в плазме крови. В таких случаях рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг 2 раза в сутки.

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

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

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

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

Эффект торможения нападения инсульта, проявляет этот препарат, не исследовали при бессимптомные ишемическом инсульте.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Следует соблюдать осторожность, так как при приеме препарата возможно головокружение.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Отсутствуют подтвержденные данные по применению цилостазола беременным, потенциальный риск неизвестен. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск неизвестен, поэтому цилостазол нельзя принимать в период беременности.

Период кормления грудью

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

Фертильность

Исследования на животных показали, что цилостазол не влияет на фертильность.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза - по 100 мг 2 раза в сутки. Таблетки принимают за 30 минут до еды или через 2 часа после еды, утром и вечером.

Прием препарата во время еды может повышать его максимальную концентрацию в плазме крови, что увеличивает риск возникновения побочных реакций. Значительное улучшение состояния пациентов наблюдается после приема препарата в течение 16-24 недель, иногда улучшение отмечали уже после лечения в течение 4-12 недель. Если в течение 6 месяцев лечения не было эффективным, врач должен назначить другую терапию. Пациентам, получающим лечение цилостазолом, следует соблюдать изменений в образе жизни (отказ от курения и физические упражнения) и продолжать фармакологические вмешательства (например, прием гиполипидемических и антитромбоцитарных средств), чтобы уменьшить риск развития сердечно-сосудистых явлений. Цилостазол не заменяет данные виды лечения.

Уменьшение дозы до 50 мг 2 раза в сутки рекомендуется для пациентов, получающих лекарственные средства, которые сильно ингибируют CYP3A4, например некоторые макролиды, азольные фунгициды, ингибиторы протеазы, или средства, которые сильно ингибируют CYP2C19, например омепразол (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

взаимодействий»).

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости коррекции дозы для этой категории пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с клиренсом креатинина> 25 мл/мин специальная коррекция дозы не требуется. Цилостазол противопоказан пациентам с клиренсом креатинина ≤ 25 мл/мин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с легкой формой заболевания печени дозу нужно менять. Отсутствуют данные по пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью. Поскольку цилостазол активно метаболизируется ферментами печени, он противопоказан пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

Дети

Препарат не рекомендуется назначать детям из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности применения.

Передозировка

Информация про острую передозировку ограничено. Возможна сильная головная боль, диарея, тахикардия и аритмия. Пациенты необходимо наблюдать и проводить поддерживающую терапию. Необходимо очистить желудок путем индукции рвоты или промывание желудка.

Побочные реакции

При применении цилостазола иногда могут возникнуть нежелательные эффекты, перечисленные ниже.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: часто - синяки; нечасто - анемия редко - удлиненный время кровотечения, тромбоцитоз; единичные случаи - склонность к кровотечению, тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, апластическая анемия.

Со стороны иммунной системы: нечасто - аллергические реакции.

Со стороны пищеварительной системы и метаболизма: часто - отек (периферический отек или отек лица) нечасто - гипергликемия, сахарный диабет единичные случаи - анорексия.

Со стороны психики: нечасто - тревога.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение нечасто - бессонница, необычные сновидения; единичные случаи - парез, гипестезия.

Со стороны органов зрения: единичные случаи - конъюнктивит.

Со стороны органов слуха: единичные случаи - шум в ушах.

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

Со стороны дыхательных путей: часто - ринит, фарингит; нечасто - одышка, пневмония, кашель, единичные случаи - интерстициальная пневмония.

Со стороны пищеварительного тракта: часто - диарея, нарушение стула; часто - тошнота, рвота, диспепсия, метеоризм, боли в животе нечасто - гастрит.

Со стороны пищеварительной системы: единичные случаи - гепатит, нарушение функции печени, желтуха.

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

Со стороны мочевыделительной системы: редко - почечная недостаточность, нарушение функции почек единичные случаи - гематурия, поллакиурия.

Общие нарушения: часто - боль в груди, астения нечасто - миалгия, озноб; единичные гипертермия, недомогание, боль.

Лабораторные исследования: единичные случаи - повышение уровня мочевой кислоты, мочевины в крови, креатинина.

Увеличение количества случаев сердцебиение и периферических отеков наблюдалось, когда цилостазол применяли совместно с другими вазодилататорами, которые могут вызвать рефлекторную тахикардию, например с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Адамед Фарма».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. Марш. Дж. Пилсудского 5, 95-200, Пабьянице, Польша.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.