

## КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

### 1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Круровит<sup>®</sup> 50 мг таблетки  
Круровит<sup>®</sup> 100 мг таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит 50 мг или 100 мг цилостазола.  
Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

50 мг: белые или почти белые круглые плоские таблетки с фаской, без или почти без запаха. С гравировкой стилизованной буквы E на одной стороне и номера 601 на другой стороне таблетки.

100 мг: белые или почти белые круглые плоские таблетки с фаской, без или почти без запаха. С гравировкой стилизованной буквы E и номера 602 на одной стороне таблетки.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

#### 4.1 Показания к применению

Круровит показан для увеличения продолжительности безболезненной ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой, не испытывающих боли в состоянии покоя и не имеющих признаков некроза периферических тканей (болезни периферических артерий II стадии по Фонтейну).

Круровит показан в качестве терапии второй линии у пациентов, у которых изменение образа жизни (включая отказ от курения и [контролируемые] программы физических упражнений) и другие соответствующие вмешательства не привели к достаточному улучшению симптомов перемежающейся хромоты.

#### 4.2 Дозировка и способ применения

##### Дозировка

Рекомендуемая дозировка цилостазола составляет 100 мг два раза в сутки.

Терапию Круровитом должны назначать врачи, имеющие опыт лечения перемежающейся хромоты (см. также раздел 4.4).

Врач должен повторно обследовать пациента после 3 месяцев лечения с целью отмены лечения Круровитом в случае отсутствия необходимого эффекта или улучшения симптомов.

Пациентам, получающим лечение Круровитом, следует придерживаться изменений в своем образе жизни (отказ от курения и физические упражнения) и продолжать фармакологические вмешательства (например, прием липид-понижающих антитромбоцитарных средств), чтобы уменьшить риск развития сердечно-сосудистых явлений. Цилостазол не заменяет данные виды лечения.

Снижение дозы до 50 мг два раза в сутки рекомендуется для пациентов, принимающих лекарственные средства, которые являются мощными ингибиторами CYP3A4, например, некоторые макролидные препараты, противогрибковые средства из группы азолов, ингибиторы

протеазы или лекарственные средства, которые являются мощными ингибиторами CYP2C19, например, омепразол (см. разделы 4.4 и 4.5).

#### Пациенты пожилого возраста

Особые требования к дозировке для пожилых людей отсутствуют.

#### Дети и подростки

Безопасность и эффективность Круровита у детей пока не установлены.

#### Нарушение функции почек

Корректировка дозы у пациентов с клиренсом креатинина  $> 25$  мл/мин не требуется. Цилостазол противопоказан пациентам с клиренсом креатинина  $\leq 25$  мл/мин.

#### Нарушение функции печени

Корректировка дозы у пациентов с легкими формами заболеваний печени не требуется. Данные по пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции печени отсутствуют. Поскольку цилостазол активно метаболизируется печеночными ферментами, он противопоказан пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции печени.

#### Способ применения

Круровит следует принимать за 30 минут до завтрака и вечернего приема пищи. Прием цилостазола с пищей не приводит к увеличению максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) цилостазола в плазме, которое может приводить к увеличению частоты побочных эффектов.

### **4.3 Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелое нарушение функции почек: клиренс креатинина  $\leq 25$  мл/мин
- Умеренное или тяжелое нарушение функции печени
- Застойная сердечная недостаточность
- Беременность
- Пациенты с любой известной предрасположенностью к кровотечениям (например, с активной формой язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, недавно [в течение шести месяцев] перенесенным геморрагическим инсультом, пролиферативной диабетической ретинопатией, плохо контролируемой гипертензией)
- Пациенты с желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков или желудочковой мультифокальной эктопией в анамнезе, эффективно или неэффективно контролируемые, а также пациенты с удлинением интервала QT<sub>c</sub>
- Пациенты с тяжелой тахиаритмией в анамнезе
- Пациенты, одновременно принимающие два или более дополнительных антитромбоцитарных средства или антикоагулянта (например, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, гепарин, варфарин, аценокумарол, дабигатран, ривароксабан или апиксабан)
- Пациенты с нестабильной стенокардией, инфаркт миокарда или коронарное вмешательство в течение последних 6 месяцев.

### **4.4 Особые предостережения и меры предосторожности при применении**

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

В силу своего механизма действия цилостазол может вызвать тахикардию, сердцебиение, тахиаритмию и/или гипотензию. Увеличение частоты сердечных сокращений, ассоциируемое с цилостазолом, составляет примерно 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 течение последних 6 месяцев, или с тяжелой тахикардией в анамнезе (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при назначении цилостазола пациентам с предсердной или желудочковой эктопией и пациентам с фибрилляцией и трепетанием предсердий.

Пациентов следует предупреждать о необходимости сообщения о любых наблюдаемых во время лечения эпизодах кровотечений или частого образования кровоподтеков синяков. В случае кровоизлияния в сетчатку прием цилостазола необходимо прекратить. Дополнительную информацию о рисках кровотечения см. в разделах 4.3 и 4.5.

В связи с тем, что цилостазол обладает антиагрегантным эффектом, возможно увеличение риска кровотечений при лечении препаратом в сочетании с хирургическим вмешательством (включая незначительные инвазивные вмешательства, такие как удаление зуба). Если пациенту предстоит плановая операция, и антиагрегантный эффект не является необходимым, прием цилостазола должен быть прекращен за 5 дней до операции.

Сообщалось о редких или очень редких случаях гематологических нарушений, в том числе тромбоцитопении, лейкопении, агранулоцитоза, панцитопении и апластической анемии (см. раздел 4.8). Состояние большинства пациентов нормализовалось после прекращения лечения цилостазолом. Тем не менее, в некоторых случаях панцитопения и апластическая анемия приводили к смертельному исходу.

Помимо сообщений об эпизодах кровотечений и частого образования кровоподтеков, пациентов следует предупреждать о необходимости незамедлительного сообщения о любых других ранних признаках патологических изменений в крови, например, таких как гипертермия и боль в горле. В случае подозрений на инфекцию или наличия других клинических признаков патологических изменений в крови должен быть выполнен общий анализ крови. При наличии клинических или лабораторных признаков гематологических нарушений лечение цилостазолом должно быть немедленно прекращено.

У пациентов, принимавших мощные ингибиторы CYP3A4 и CYP2C19, наблюдалось увеличение уровней цилостазола в плазме. В таких случаях рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг два раза в сутки (дополнительную информацию см. в разделе 4.5).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любым другим средством, способным снижать артериальное давление, в виду возможности развития аддитивного гипотензивного эффекта, сопровождаемого рефлекторной тахикардией. См. также раздел 4.8.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любыми другими средствами, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов. См. разделы 4.3 и 4.5.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

##### Ингибиторы агрегации тромбоцитов

Цилостазол представляет собой ингибитор ФДЭ III с антиагрегантной активностью. В клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев цилостазол, принимаемый в дозировке 150 мг два раза в сутки в течение пяти дней, не продлевал продолжительность кровотечений.

### Ацетилсалициловая кислота (АСК)

Кратковременное (в течение 4 или менее дней) одновременное применение АСК с цилостазолом приводило к 23-25%-ному увеличению ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *ex vivo* по сравнению с АСК, применяемой в качестве монотерапии.

У пациентов, принимавших цилостазол и АСК, не наблюдалось никаких очевидных признаков увеличения частоты геморрагических нежелательных явлений по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо и эквивалентные дозы АСК.

### Клопидогрел и другие антиагрегантные средства

Одновременное применение цилостазола с клопидогрелом и не оказывало никакого влияния на уровень тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ). У всех здоровых участников исследования наблюдалось увеличение продолжительности кровотечений при приеме клопидогрела в отдельности, и его прием одновременно с цилостазолом не оказывал значительного дополнительного влияния на продолжительность кровотечения. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любым препаратом, ингибирующим агрегацию тромбоцитов. Следует рассмотреть возможность периодического мониторинга продолжительности кровотечений. Лечение цилостазолом противопоказано пациентам, принимающим два или более дополнительных антитромбоцитарных/антикоагулянтных средства (см. раздел 4.3).

Более высокая частота случаев кровотечений наблюдалась при одновременном применении клопидогрела, АСК и цилостазола в ходе исследования CASTLE.

### Пероральные антикоагулянты типа варфарина

В клиническом исследовании с введением однократной дозы цилостазол не подавлял метаболизм варфарина и не влиял на параметры свертываемости крови (ПВ, аЧТВ, продолжительность кровотечения). Тем не менее, цилостазол следует применять с осторожностью у пациентов, получающих одновременно лечение любыми антикоагулянтными средствами, при этом необходим частый мониторинг с целью снижения риска кровотечения.

Лечение цилостазолом противопоказано пациентам, принимающим два или более дополнительных антитромбоцитарных/антикоагулянтных средства (см. раздел 4.3).

### Ингибиторы ферментов цитохрома Р-450 (СУР)

Цилостазол интенсивно метаболизируется ферментами системы цитохрома СУР, особенно СУР3А4 и СУР2С19, и в меньшей степени СУР1А2. Дигидро-метаболит, который ингибирует агрегацию тромбоцитов в 4-7 раз активнее, чем цилостазол, по всей видимости, образуется с участием СУР3А4. 4'-транс-гидроксиметаболит, в пять раз менее активный, чем цилостазол, по всей видимости, образуется с участием СУР2С19. Поэтому препараты, ингибирующие активность СУР3А4 (например, некоторые макролиды, противогрибковые средства из группы азолов, ингибиторы протеазы) или СУР2С19 (типа ингибиторов протонной помпы (ИПП)), повышают общую фармакологическую активность и потенциально могут усиливать нежелательные эффекты цилостазола. Таким образом, рекомендуемая доза для пациентов, одновременно принимающих мощные ингибиторы СУР3А4 или СУР2С19, составляет 50 мг два раза в сутки (см. раздел 4.2).

Прием цилостазола с эритромицином (ингибитором СУР3А4) приводил к увеличению значения АUC цилостазола на 72%, сопровождаемому 6%-ным увеличением АUC дигидро-метаболита и 119%-ным увеличением АUC 4'-транс-гидроксиметаболита.

С учетом значений АUC общая фармакологическая активность цилостазола увеличивается на 34% при совместном его приеме с эритромицином. На основании этих данных рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг два раза в сутки при одновременном приеме с эритромицином и подобными средствами (например, кларитромицином).

Одновременное применение кетоконазола (ингибитора СУР3А4) с цилостазолом приводило к 117%-ному увеличению АUC цилостазола, сопровождаемому 15%-ным снижением АUC дигидро-метаболита и 87%-ным увеличением АUC 4'-транс-гидроксиметаболита. С учетом значений АUC общая фармакологическая активность цилостазола увеличивается на 35% при

одновременном применении с кетоконазолом. На основании этих данных рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг два раза в сутки при одновременном приеме с кетоконазолом и подобными средствами (например, итраконазолом).

Прием цилостазола с дилтиаземом (слабым ингибитором CYP3A4) приводил к увеличению AUC цилостазола на 44%, сопровождаемому 4%-ным увеличением AUC дигидро-метаболита и 43%-ным увеличением AUC 4'-транс-гидроксиметаболита.

С учетом значений AUC общая фармакологическая активность цилостазола увеличивается на 19% при одновременном приеме с дилтиаземом. Основываясь на этих данных, корректировка дозы не требуется.

Однократный прием 100 мг цилостазола с 240 мл грейпфрутового сока (ингибитором кишечного CYP3A4) не оказывал заметного влияния на фармакокинетику цилостазола. Основываясь на этих данных, корректировка дозы не требуется. Тем не менее, употребление больших объемов грейпфрутового сока может оказать клинически значимое влияние на фармакокинетику цилостазола.

Прием цилостазола с омепразолом (ингибитором CYP2C19) приводил к увеличению AUC цилостазола на 22%, сопровождаемому 68%-ным увеличением AUC дигидро-метаболита и 36%-ным снижением AUC 4'-транс-гидроксиметаболита. С учетом значений AUC общая фармакологическая активность цилостазола увеличивается на 47% при одновременном приеме с омепразолом. На основании этих данных рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг два раза в сутки при одновременном приеме с омепразолом.

#### Субстраты ферментов цитохрома P-450

Цилостазол на 70% увеличивал AUC ловастатина (чувствительного субстрата CYP3A4) и его β-гидроксикислоты.

Цилостазол рекомендуется применять с осторожностью при одновременном приеме с субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, такими как цисаприд, галофантрин, пимозид, производные спорыньи). Осторожность следует соблюдать в случае одновременного применения цилостазола со статинами, метаболизируемыми ферментами цитохрома CYP3A4, например с симвастатином, аторвастатином и ловастатином.

#### Индукторы ферментов цитохрома P-450

Влияние индукторов CYP3A4 и CYP2C19 (таких как карбамазепин, фенитоин, рифампицин и зверобой) на фармакокинетику цилостазола не изучалось. Существует теоретическая возможность изменения антиагрегантного эффекта, который следует тщательно контролировать при одновременном приеме цилостазола с индукторами CYP3A4 и CYP2C19.

В клинических испытаниях курение (которое индуцирует активность фермента CYP1A2) приводило к снижению концентрации цилостазола в плазме на 18%.

#### Другие потенциальные взаимодействия

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

### **4.6 Репродуктивная функция, беременность и грудное вскармливание**

#### Беременность

Соответствующие данные о применении цилостазола беременными женщинами отсутствуют. Исследования на животных показали, что препарат обладает токсичностью для репродуктивной функции (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Круровит нельзя применять во время беременности (см. раздел 4.3).

#### Грудное вскармливание

Исследования на животных показали, что цилостазол выделяется в грудное молоко. О выделении цилостазола в молоко человека неизвестно. В связи с риском вреда для

новорожденного ребенка, вскармливаемого матерью, получающей лечение Круровитом, применение данного препарата не рекомендуется во время кормления грудью.

#### Репродуктивная функция

Цилостазол вызывает обратимые изменения фертильности самок мышей, у других видов животных такие изменения отсутствовали. Клиническая значимость этого эффекта неизвестна.

#### **4.7 Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами**

Круровит может вызывать головокружение, поэтому пациентов следует предупреждать о необходимости проявлять осторожность при управлении автомобилем или работе с механизмами.

#### **4.8 Нежелательные реакции**

Наиболее распространенными нежелательными реакциями в клинических испытаниях были головная боль (в > 30% случаев), диарея и нарушения стула (в > 15% случаев). Эти реакции, как правило, имели легкую или среднюю степень тяжести и иногда разрешались при снижении дозы.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических испытаний и в пострегистрационный период, перечислены в таблице ниже.

Частота их возникновения следующая:

Очень часто ( $\geq 1/10$ )

Часто (от > 1/100 до < 1/10)

Нечасто (от > 1/1 000 до < 1/100)

Редко (от > 1/10 000 до < 1/1 000)

Очень редко (< 1/10 000)

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	Экхимоз
	Нечасто	Анемия
	Редко	Более продолжительные кровотечения, тромбоцитемия
	Неизвестно	Склонность к кровотечениям, тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, апластическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Аллергическая реакция
Нарушения обмена веществ и питания	Часто	Отеки (периферические, лица), анорексия
	Нечасто	Гипергликемия, сахарный диабет
Нарушения психики	Нечасто	Тревожное беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
	Нечасто	Бессонница, необычные сновидения
	Неизвестно	Парез, гипостезия
Нарушения со стороны органов зрения	Неизвестно	Конъюнктивит
Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения	Неизвестно	Звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Сильное сердцебиение, тахикардия, стенокардия, аритмия, желудочковая

		экстрасистолия
	Нечасто	Инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия, обморок
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Глазное кровоизлияние, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение неуточненной этиологии, ортостатическая гипотензия
	Неизвестно	Приливы жара, гипертензия, гипотензия, кровоизлияние в мозг, легочные кровотечения, мышечные кровотечения, кровотечение в дыхательных путях, подкожные кровоизлияния
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Ринит, фарингит
	Нечасто	Одышка, пневмония, кашель
	Неизвестно	Интерстициальная пневмония
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Очень часто	Диарея, необычный стул
	Часто	Тошнота и рвота, диспепсия, метеоризм, боль в животе
	Нечасто	Гастрит
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Неизвестно	Гепатит, нарушение функции печени, желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд
	Неизвестно	Экзема, кожная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Почечная недостаточность, нарушение функции почек
	Неизвестно	Гематурия, поллакиурия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Боль в грудной клетке, астения
	Нечасто	Озноб, недомогание
	Неизвестно	лихорадка, боль
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Неизвестно	Повышенный уровень мочевой кислоты, повышенный уровень мочевины в крови, повышенный уровень креатинина в крови

Увеличение частоты случаев сильного сердцебиения и периферических отеков наблюдалось при приеме цилостазола в комбинации с другими вазодилататорами, которые вызывают рефлекторную тахикардию, например, с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов.

Единственным побочным эффектом, потребовавшим прекращения лечения у  $\geq 3\%$  пациентов, получавших цилостазол, была головная боль. Другие распространенные причины прекращения лечения включали сильное сердцебиение и диарею (оба явления встречались с частотой 1,1%). Цилостазол сам по себе может быть связан с повышенным риском кровотечения, и этот риск может увеличиваться при одновременном приеме препарата с любым другим лекарственным средством, оказывающим такое же действие.

Риск внутриглазных кровотечений может быть выше у пациентов с сахарным диабетом.

У пациентов старше 70 лет наблюдалась повышенная частота случаев диареи и сильного сердцебиения.

#### **Сообщение о возможных побочных реакциях**

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

#### **4.9 Передозировка**

Данных об острой передозировке у людей недостаточно. Ожидаемыми признаками и симптомами могут быть сильная головная боль, диарея, тахикардия и, возможно, сердечные аритмии.

Пациенты должны находиться под наблюдением и получать поддерживающую терапию. Для удаления препарата из желудка необходимо провести промывание или индуцировать рвоту, в зависимости от конкретного случая.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин)

Код АТХ: B01A C23

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, или максимальное 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.

Мета-анализ данных девяти исследований, основанный на расчете взвешенных средних изменений, показал, что при приеме цилостазола 100 мг два раза в сутки наблюдалось значительное абсолютное превосходство данного лечения над плацебо, выраженное увеличением максимального проходимого расстояния (ACD) на 42 м по сравнению с исходным моментом. Это соответствует относительному улучшению на 100% по сравнению с плацебо. Этот эффект был менее выраженным у больных диабетом, чем у лиц, не страдающих диабетом.

Исследования на животных показали, что цилостазол оказывает сосудорасширяющий эффект, который также наблюдался в маломасштабных исследованиях с участием людей, у которых ток крови в голеностопном суставе измерялся с помощью плетизмографии с использованием тензиометрического датчика. Цилостазол также подавляет пролиферацию клеток гладкой мускулатуры у крыс и человека *in vitro* и ингибирует реакцию высвобождения тромбоцитами тромбоцитарного фактора роста и PF-4 в тромбоцитах человека.

Исследования на животных и с участием людей (*in vivo* и *ex vivo*) показали, что цилостазол вызывает необратимое ингибирование агрегации тромбоцитов. Ингибирующее действие проявляется в отношении ряда агрегантов (включая напряжение сдвига, арахидоновую кислоту, коллаген, АДФ и адреналин); у человека данное действие сохраняется до 12 часов, а после прекращения приема цилостазола восстановление агрегации происходило в течение 48-96 часов, без ответного эффекта резкой гиперагрегации. У пациентов, принимающих цилостазол,



была выполнена оценка влияния препарата на циркулирующие липиды плазмы. Через 12 недель лечения цилостазол в дозировке 100 мг два раза в сутки приводил к снижению уровня триглицеридов на 0,33 ммоль/л (15%) и к увеличению уровня холестерина ЛПВП на 0,10 ммоль/л (10%) по сравнению с плацебо.

Было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы IV с целью оценки долгосрочных эффектов лечения цилостазолом, с акцентом на оценке смертности и безопасности. В общей сложности, 1439 пациентов с перемежающейся хромотой и не страдающих сердечной недостаточностью получали лечение цилостазолом или плацебо в течение максимум трех лет. Показатели смертности через 36 месяцев, оцениваемые по шкале Каплана-Мейера как частота случаев смерти во время лечения исследуемым препаратом (при средней продолжительности лечения исследуемым препаратом 18 месяцев), составили 5,6% (95%-ный ДИ от 2,8 до 8,4%) в группе цилостазола и 6,8% (95 %-ный ДИ от 1,9 до 11,5%) в группе плацебо. Длительное лечение цилостазолом не приводило к проблемам с безопасностью.

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

### Всасывание

После приема нескольких доз цилостазола в дозировке 100 мг два раза в сутки пациентами с заболеваниями периферических сосудов равновесное состояние достигается в течение 4 дней.

### Распределение

Цилостазол на 95-98% связывается с белками, преимущественно с альбумином. Дигидро-метаболит и 4'-транс-гидроксиметаболит связываются с белками на 97,4% и 66% соответственно.

### Биотрансформация

Основными изоферментами, участвующими в метаболизме препарата, являются ферменты цитохрома P-450, а именно CYP3A4, в меньшей степени CYP2C19 и в еще меньшей степени CYP1A2. Препарат имеет два основных метаболита, дигидро-метаболит проявляет в 4-7 раз большую активность как антиагрегант тромбоцитов по сравнению с исходным соединением, а 4'-транс-гидроксиметаболит в пять раз менее активен, чем исходное соединение. Концентрации дигидро-метаболита и 4'-транс-гидроксиметаболита в плазме (выраженные в значениях AUC) составляют примерно 41% и 12% от концентрации цилостазола соответственно.

### Выведение

Кажущийся период полувыведения цилостазола составляет 10,5 часов. Препарат имеет два основных метаболита – дигидро-цилостазол и 4'-транс-гидрокси-цилостазол, которые имеют примерно одинаковые периоды полувыведения.

Цилостазол выводится преимущественно путем метаболизма и последующей экскреции метаболитов с мочой. Основным путем выведения является почечный (74%), остальное количество выводится с калом. Не поддающиеся определению количества неизмененного цилостазола выводятся с мочой, и менее 2% дозы выводятся в виде дигидро-метаболита. Приблизительно 30% дозы выводятся с мочой в виде 4'-транс-гидроксиметаболита. Остальное количество выводится из организма в виде метаболитов, ни один из которых не превышает 5% от общего выводимого из организма количества.

### Линейность/нелинейность:

Значения  $C_{max}$  цилостазола и его основных циркулирующих метаболитов увеличиваются менее чем пропорционально с повышением дозы, тогда как значения AUC для цилостазола и его метаболитов увеличиваются примерно пропорционально дозе.

Доказательств того, что цилостазол индуцирует активность микросомальных печеночных ферментов, не имеется.

Фармакокинетика цилостазола и его метаболитов существенно не зависит от возраста или пола у здоровых людей в возрасте от 50 до 80 лет.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек свободная фракция цилостазола была на 27% выше, а значения  $C_{\max}$  и AUC были на 29% и 39% соответственно ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Значения  $C_{\max}$  и AUC дигидро-метаболита были соответственно на 41% и 47% ниже у пациентов с тяжелым нарушением функции почек по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Значения  $C_{\max}$  и AUC 4'-транс-гидрокси-цилостазола были на 173% и 209% выше у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. Препарат не следует назначать пациентам с клиренсом креатинина  $\leq 25$  мл/мин (см. раздел 4.3).

Данные по пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции печени отсутствуют, поэтому, учитывая, что цилостазол активно метаболизируется печеночными ферментами, препарат не следует применять у таких пациентов (см. раздел 4.3).

### 5.3 Доклинические данные по безопасности

Цилостазол и несколько его метаболитов являются ингибиторами фосфодиэстеразы III, которые подавляют деградацию циклического АМФ, что приводит к повышению уровня цАМФ в различных тканях, включая тромбоциты и кровеносные сосуды. Как и другие положительные инотропные и сосудорасширяющее средства, цилостазол вызывал сердечно-сосудистые повреждения у собак. Такие повреждения не наблюдались у крыс и обезьян и считаются видоспецифичными. Исследование интервала QTc у собак и обезьян не продемонстрировало его удлинения после применения цилостазола или его метаболитов.

Исследования мутагенности не продемонстрировали бактериальных генетических мутаций, репарации бактериальной ДНК, генетических мутаций клеток млекопитающих и хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей *in vivo*. В исследованиях *in vitro* на клетках яичников китайского хомячка цилостазол вызывал небольшое, но значительное увеличение частоты хромосомных aberrаций. Двухлетнее исследование канцерогенности с пероральным введением препарата (с пищей) крысам в дозах до 500 мг/кг/сутки и мышам в дозах до 1000 мг/кг/сутки не продемонстрировало никаких необычных опухолевых исходов.

У крыс, которым препарат вводился во время беременности, был снижен вес плодов. Кроме того, при введении животным высоких доз наблюдалось увеличение количества плодов с внешними, висцеральными и скелетными патологиями. При введении более низких доз наблюдалось замедление окостенения. Введение препарата на поздних сроках беременности приводило к увеличению частоты мертворождений и пониженному весу потомства. Увеличение частоты случаев замедления окостенения грудины наблюдалась у кроликов.

Цилостазол ингибировал созревание ооцитов *in vitro*, а у самок мышей вызывал обратимые изменения фертильности. У крыс и нечеловекообразных приматов цилостазол не оказывал влияния на фертильность.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая  
Крахмал кукурузный  
Кальция кармеллоза  
Гипромеллоза 2910  
Магния стеарат

### 6.2 Несовместимость

Не применимо.

### 6.3 Срок годности

5 лет

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке!  
Датой истечения срока годности считается последний день указанного месяца.

#### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить препарат при температуре не выше 30 °С.

Хранить препарат в недоступном для детей месте.

#### **6.5 Тип и содержимое упаковки**

По 14 таблеток упакованы в блистеры из ПВХ/ПВДХ//алюминиевая фольга, 2 или 4 блистера помещены в картонную пачку с инструкцией по применению.

#### **6.6 Особые меры предосторожности при использовании и утилизации**

Особые требования отсутствуют.

Удаление любых количеств неиспользованного препарата или отходов следует выполнять в соответствии с местными требованиями.

### **7.ВЛАДЕЛЕЦ ЛИЦЕНЗИИ НА МАРКЕТИНГ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

ВЕНГРИЯ

#### **Производственная площадка:**

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1165 Будапешт, ул. Бёкеньфёльди, 118-120

ВЕНГРИЯ