

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алказол таблетки 100 мг

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит цилостазола 100 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетка.

Круглые таблетки белого цвета, с риской на одной стороне, диаметром около 8 мм. Таблетку можно разделить на две равные дозы.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Алказол показан для увеличения максимальной безболезненной дистанции ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой, которые не имеют болей в состоянии спокойствия и признаков некроза периферических тканей (заболевания периферических артерий, стадия II по Фонтейну).

Алказол предназначен для использования в качестве второй линии у пациентов, у которых изменение образа жизни (включая отказ от курения и [контролируемые] программы упражнений) и другие соответствующие меры не смогли в достаточной мере улучшить их симптомы перемежающейся хромоты.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Рекомендуемая доза цилостазола – 100 мг 2 раза в сутки. Цилостазол принимают за 30 минут до еды или через 2 часа после приема пищи утром и вечером. Прием цилостазола во время еды может повышать его максимальную концентрацию в плазме крови ( $C_{max}$ ), что увеличивает риск побочных реакций.

Цилостазол должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения перемежающейся хромоты (см. также раздел 4.4).

Врач должен повторно оценить состояние пациента через 3 месяца лечения с целью прекращения приема цилостазола, если наблюдается неадекватный эффект или симптомы не улучшаются. Пациентам, получающим лечение цилостазолом, следует продолжить изменение образа жизни (отказ от курения и физические упражнения) и

фармакологические вмешательства (например, снижение липидов и антиагрегантное лечение) для снижения риска сердечно-сосудистых событий. Цилостазол не заменяет такое лечение.

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. разделы 4.4 и 4.5).

#### Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости в коррекции дозы для этой категории пациентов.

#### Дети

Безопасность и эффективность у детей не установлены.

#### Пациенты с почечной недостаточностью.

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

#### Пациенты с печеночной недостаточностью.

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

#### Способ введения

Внутрь.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к цилостазолу или 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 активная пептическая язва, недавний геморрагический инсульт (в течение 6 месяцев), пролиферативная форма диабетической ретинопатии, слабо контролируемая 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 тахикардия в анамнезе.
- Одновременное лечение двумя или более антитромбоцитарными средствами или антикоагулянтами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, гепарин, варфарин, аценокумарол, дабигатран, ривароксабан или апиксабан).
- Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев или коронарная интервенция в течение последних 6 месяцев.

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

В зависимости от механизма действия цилостазол может вызывать тахикардию, сердцебиение, тахиаритмию и/или гипотензию. Увеличение частоты сердечных сокращений, связанное с цилостаолом, составляет приблизительно от 5 до 7 ударов в минуту; Следовательно, у пациентов из группы риска это может вызвать стенокардию.

Пациенты, которые могут иметь повышенный риск серьезных сердечных побочных эффектов в результате учащенного сердцебиения, например пациенты со стабильной коронарной болезнью должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения цилостаолом, в то время как применение цилостаола у пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда/коронарным вмешательством в течение последних 6 месяцев или тяжелой тахиаритмией в анамнезе противопоказано (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при назначении цилостаола пациентам с эктопией предсердий или желудочков и 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 цилостаола необходимо прекратить. См. разделы 4.3 и 4.5 для получения дополнительной информации о рисках кровотечения.

Поскольку цилостазол способен угнетать агрегацию тромбоцитов, увеличивается риск кровотечений при хирургических вмешательствах (включая незначительные вмешательства, например удаление зуба). Если пациенту необходимо провести хирургическое вмешательство и антиагрегационный эффект является нежелательным, прием цилостаола следует прекратить за 5 дней до операции.

Поступали отдельные сообщения про гематологические отклонения, включая тромбоцитопению, лейкопению, агранулоцитоз, панцитопению и апластическую анемию (см. раздел 4.8). Большинство пациентов выздоравливали после прекращения приема цилостаола. Однако 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, такие как гипертермия, боль в горле. Необходимо провести полный анализ крови, если есть подозрения на инфекцию или имеющиеся любые другие клинические признаки патологических изменений крови. Прием цилостаола следует прекратить, если есть клинические или лабораторные доказательства патологических изменений крови.

В случае пациентов, получавших сильные ингибиторы СYP3A4 или СYP2C19, было показано повышение плазменных уровней цилостаола. В таких случаях рекомендуется доза цилостаола 50 мг два раза в день (дополнительную информацию см. в разделе 4.5).

Необходима осторожность при совместном приеме цилостаола с любыми другими средствами, которые могут снижать артериальное давление, поскольку существует риск аддитивного гипотензивного эффекта с рефлекторной тахикардией (см. также раздел 4.8).

Следует соблюдать осторожность при назначении цилостазола с любыми другими антитромботическими средствами. См. разделы 4.3 и 4.5.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### Антитромботические средства

Цилостазол является ингибитором фосфодиэстеразы III с антитромбоцитарной активностью. В клиническом исследовании, 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 ( $\leq 4$  дней) было связано с повышением на 23-25% угнетения 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 монотерапии и совместном применении с цилостазолом, что не приводило к значительному суммарному воздействию на время кровотечения. Однако следует соблюдать осторожность при комбинированном применении цилостазола с любыми антитромботическими средствами. Необходимо рассмотреть возможность периодического мониторинга времени кровотечения. Особое внимание необходимо уделять пациентам, которые получают многосложную антитромботическую терапию (см. раздел 4.3).

Более высокая частота кровотечений наблюдалась при одновременном применении клопидогреля, АСК и цилостазола в исследовании CASTLE.

##### Пероральные антикоагулянты (например варфарин)

В клиническом исследовании, при однократном приеме не было выявлено угнетение метаболизма варфарина или влияния на параметры коагуляции (ПВ, АЧТВ, время кровотечения). Однако рекомендуется соблюдать осторожность пациентам, принимающим цилостазол с любым антикоагулянтным средством, и проводить периодический мониторинг для минимизации возможности кровотечения.

Лечение цилостазолом противопоказано пациентам, получающим два или более дополнительных антиагрегантов/антикоагулянтов (см. раздел 4.3).

##### Ингибиторы цитохрома P450 (CYP)

Цилостазол в 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, активность которого составляет 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 и могут повышать побочные эффекты цилостазола. Следовательно, для пациентов, одновременно принимающих сильные ингибиторы CYP3A4 или CYP2C19, рекомендуемая доза составляет 50 мг два раза в день (см. раздел 4.2).

Прием цилостазола с эритромицином (ингибитор CYP3A4) привело к увеличению AUC цилостазола на 72%, что сопровождалось увеличением AUC дегидромицина на 6% и увеличением AUC 4'-транс-гидроксиметаболит.

На основании AUC общая фармакологическая активность цилостазола увеличивается на 34% при одновременном применении с эритромицином. Основываясь на этих данных, рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг 2 раза в день в присутствии эритромицина и подобных агентов (например, кларитромицина).

Совместный прием кетоконазола (ингибитор CYP3A4) и цилостазола 100 мг приводило к повышению AUC цилостазолу на 117%, которое сопровождалось снижением на 15% AUC дегидрометаболического и повышением на 87% AUC 4'-транс-гидроксиметаболического. На основании AUC общая фармакологическая активность цилостазола увеличивается на 35% при совместном применении с кетоконазолом. Основываясь на этих данных, рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг 2 раза в день в присутствии кетоконазола и аналогичных агентов (например, итраконазола).

Применение цилостазола с дилтиаземом (слабый ингибитор CYP3A4) приводило к повышению AUC цилостазола на 44%, что сопровождалось увеличением AUC дегидрометаболического на 4% и увеличением AUC 4'-транс-гидроксиметаболического. На основании AUC общая фармакологическая активность цилостазола увеличивается на 19% при одновременном применении с дилтиаземом. На основании этих данных коррекции дозы не требуется.

Прием однократной дозы 100 мг цилостазола с 240 мл грейпфрутового сока (ингибитор кишечного CYP3A4) не проявлял заметного влияния на фармакокинетику цилостазола. На основании этих данных коррекции дозы не требуется. Клинически значимое воздействие на цилостазол все еще возможно при больших количествах грейпфрутового сока.

Прием цилостазола с омепразолом (ингибитор CYP2C19) увеличивало AUC цилостазола на 22%, что сопровождалось увеличением AUC дегидрометаболического на 68% и снижением AUC 4'-трансгидроксиметаболического на 36%. На основании AUC общая фармакологическая активность увеличивается на 47% при одновременном применении с омепразолом. Основываясь на этих данных, рекомендуемая доза цилостазола составляет 50 мг 2 раза в день в присутствии омепразола.

#### 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 (такими как цизаприд, галофантрин, пимозид, производные спорыньи). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, метаболизируемыми CYP3A4, например симвастатином, аторвастатином и ловастатином.

#### Индукторы фермента цитохрома P450

Влияние индукторов CYP3A4 и CYP2C19 (таких как карбамазепин, фенитоин, рифампицин и препараты зверобоя) на фармакокинетику цилостазола не было исследовано. Теоретически антитромботическое действие может быть изменено, поэтому необходим мониторинг в случае приема цилостазола с индукторами CYP3A4 и CYP2C19.

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

#### Другие возможные взаимодействия

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любым другим агентом, который может снижать артериальное давление из-за возможного дополнительного гипотензивного эффекта с рефлекторной тахикардией.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### *Беременность*

Отсутствуют подтвержденные данные о применении цилостазола у беременных. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск неизвестен. Цилостазол нельзя принимать во время беременности (см. раздел 4.3).

#### *Лактация*

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 цилостазола в период кормления грудью не рекомендуется.

#### *Фертильность*

Цилостазол обратимо снижал фертильность самок мышей, но не у других видов животных (см. раздел 5.3). Клиническое значение неизвестно.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Цилостазол может вызвать головокружение, и пациентов следует предупредить о необходимости проявлять осторожность перед тем, как управлять автомобилем или работать с механизмами.

### **4.8. Нежелательные реакции**

Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщается в клинических исследованиях препарата, были головная боль (> 30%), диарея (> 15%) и нарушение работы кишечника (> 15%). Эти реакции, как правило, имели легкую или умеренную интенсивность и иногда облегчались за счет снижения дозы.

Побочные эффекты, которые иногда могут возникнуть при применении цилостазола, перечислены в таблице ниже.

Частота побочных реакций:

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 по имеющимся данным).

Частота побочных реакций, которые наблюдались в период пострегистрационного применения, считается одиночной (имеющиеся данные недостаточны, чтобы оценить частоту побочных реакций).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы	Часто	Экхимоз
	Нечасто	Анемия
	Редко	Продление времени кровотечения, тромбоцитемия
	Неизвестно	Тенденция к кровотечениям, тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, апластическая анемия
Со стороны иммунной системы	Нечасто	Аллергическая реакция
Со стороны обмена веществ и питания	Часто	Отеки (периферические отеки, отеки лица), анорексия
	Нечасто	Гипергликемия, сахарный диабет
Со стороны психики	Нечасто	Тревожность
Со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
	Нечасто	Бессонница, страшные сны
	Неизвестно	Парез, гипестезия
Со стороны органов зрения	Неизвестно	Конъюнктивит
Со стороны органов слуха	Неизвестно	Звон и шум в ушах
Со стороны сердца	Часто	Сердцебиение, тахикардия, стенокардия, аритмия, желудочковая экстрасистолия
	Нечасто	Инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия, обморок;
Со стороны сосудов	Нечасто	Кровоизлияние в глаз, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, необъяснимые кровотечения, ортостатическая гипотензия
	Неизвестно	Приливы, гипертония, гипотония, кровоизлияния в мозг, легкие, мышцы, дыхательные пути, подкожные кровоизлияния
Со стороны дыхательной системы	Часто	Ринит, фарингит
	Нечасто	Одышка, пневмония, кашель
	Неизвестно	Интерстициальная пневмония
Со стороны желудочно-	Очень часто	Диарея, нарушение стула

кишечного тракта	Часто	Тошнота и рвота, диспепсия, метеоризм, боль в животе
	Нечасто	Гастрит
Со стороны гепатобилиарной системы	Неизвестно	Гепатит, аномалии функции печени, желтуха
Со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд
	Неизвестно	Экзема, кожные высыпания, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Нечасто	Миалгия
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	Почечная недостаточность, нарушение функции почек
	Неизвестно	Гематурия, поллакиурия
Общие расстройства	Часто	Боль в груди, астения
	Нечасто	Озноб, недомогание
	Неизвестно	Пирексия, боль
Лабораторные исследования	Неизвестно	Повышение уровня мочевой кислоты, мочевины в крови, креатинина в крови

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

Единственным нежелательным явлением, которое привело к прекращению терапии у  $\geq 3\%$  пациентов, получавших цилостазол, была головная боль. Другие частые причины прекращения приема включали сердцебиение и диарею (обе 1,1%).

Цилостазол сам по себе может нести повышенный риск кровотечения, и этот риск может быть усилен совместным введением с любым другим агентом с таким потенциалом.

Риск внутриглазного кровотечения может быть выше у пациентов с диабетом.

У пациентов старше 70 лет обнаружено увеличение частоты диареи и сердцебиения.

*Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.*

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА» АОЗТ  
Адрес: 0051, Ереван, проспект Комитаса, 49/4

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82 + 10 50

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. почта: [naira@pharm.am](mailto:naira@pharm.am) ; [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

сайт: <http://www.pharm.am>

#### **4.9. Передозировка**

Информация об острой передозировке ограничена. Возможны сильная головная боль, диарея, тахикардия и сердечные аритмии.

За пациентами следует наблюдать и проводить поддерживающую терапию. Необходимо очистить желудок с помощью индукции рвоты или путем промывания..

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Ингибиторы агрегации тромбоцитов, за исключением гепарина.

Код АТХ В01АС23.

На основании данных, полученных в девяти плацебо-контролируемых исследованиях (где 1634 пациента подвергались воздействию цилостазола), было продемонстрировано, что цилостазол улучшает переносимость упражнений, судя по изменениям абсолютной дистанции хромоты (МДХ, или максимальное расстояние ходьбы) и начальной дистанции хромоты (БДХ, или расстояние безболезненной ходьбы) при тестировании на беговой дорожке. После 24 недель лечения при приеме цилостазола в дозе 100 мг два раза в день, среднее значение МДХ составляло от 60,4 до 129,1 метра, в то время как среднее увеличение БДХ варьировалось от 47,3 до 93,6 метра.

Метаанализ, основанный на средневзвешенных различиях в девяти исследованиях, показал, что для цилостазола в дозе 100 мг два раза в день наблюдалось значительное абсолютное общее улучшение после исходного уровня на 42 метра максимальной дистанции ходьбы (МДХ), по сравнению с улучшением, наблюдаемым в группе плацебо. Это соответствует 100% относительному улучшению по сравнению с плацебо. Этот эффект был ниже у диабетиков, чем у недиабетиков.

Исследования на животных показали, что цилостазол обладает вазодилаторным эффектом, что было подтверждено измерением кровотока нижних конечностей с помощью тензометрической плетизмографии. Цилостазол также ингибирует пролиферацию клеток гладких мышц и ингибирует реакцию высвобождения тромбоцитами тромбоцитарного фактора роста и PF-4 в тромбоцитах человека.

Исследования на животных и человеке (in vivo и ex vivo) показали, что цилостазол вызывает обратимое ингибирование агрегации тромбоцитов. Ингибирование эффективно против ряда агрегатов (включая напряжение сдвига, арахидоновую кислоту, коллаген, АДФ и адреналин); у человека ингибирование длится до 12 часов, а после прекращения приема цилостазола восстановление агрегации наступает в течение

48-96 часов без повторной гиперагрегируемости. Влияние на циркулирующие липиды плазмы было изучено у пациентов, принимающих цилостазол. Через 12 недель, по сравнению с плацебо, цилостазол 100 мг два раза в день, вызывает снижение триглицеридов на 0,33 ммоль/л (15%) и повышение уровня холестерина ЛПВП на 0,10 ммоль/л (10%).

Для оценки долгосрочных эффектов цилостазола было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы IV с акцентом на смертность и безопасность. В общей сложности 1439 пациентов с перемежающейся хромотой и отсутствием сердечной недостаточности получали цилостазол или плацебо в течение до трех лет. Что касается смертности, наблюдаемая 36-месячная частота случаев смерти от приема исследуемого препарата по Каплан-Мейеру со средним временем приема исследуемого препарата 18 месяцев составила 5,6% (95% ДИ от 2,8 до 8,4%) на цилостазоле и 6,8% (95% ДИ от 1,9 до 11,5%) на плацебо. Длительное лечение цилостазолом не вызывало опасений по поводу безопасности.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

При регулярном приеме цилостазола в дозе 100 мг дважды в день у пациентов с заболеваниями периферических сосудов стабильное состояние достигается в течение 4 дней.

$C_{max}$  цилостазола и его первичных метаболитов повышается менее пропорционально с повышением дозы. Однако AUC цилостазола и его метаболитов увеличивается примерно пропорционально к дозировке.

Явный период полувыведения цилостазола составляет 10,5 часов. Существует два основных 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 примерно составляют 41% и 12% от концентрации цилостазолу соответственно.

Цилостазол выводится преимущественно путем метаболизма, в дальнейшем метаболиты выводятся 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 чем 2% его дозы выделяется в виде дегидроцилостазола. Примерно 30% начальной дозы выделяется с мочой в виде 4'-транс-гидроксиметаболита. 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. Препарат нельзя назначать пациентам с клиренсом креатинина <25 мл/ мин (см. раздел 4.3).

Нет данных про пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью, и поскольку цилостазол интенсивно метаболизируется печеночными ферментами, препарат не следует применять у таких пациентов (см. раздел 4.3).

### 5.3. Данные доклинической безопасности

Цилостазол и некоторые его метаболиты являются ингибиторами фосфодиэстеразы III, которые подавляют циклическое разложение АМФ, что приводит к увеличению цАМФ в различных тканях, включая тромбоциты и кровеносные сосуды. Как и другие положительные инотропные и сосудорасширяющие агенты, цилостазол вызывал сердечно-сосудистые поражения у собак. Такие поражения не наблюдались у крыс или обезьян и считаются видоспецифичными. Исследование QTc у собак и обезьян не показало пролонгации после введения цилостазола или его метаболитов.

Исследования мутагенности были отрицательными в генной мутации бактерий, восстановлении бактериальной ДНК, мутации гена млекопитающих и мышинных хромосомных абберациях костного мозга *in vivo*. В тестах *in vitro* на клетки хомячка китайского яичника цилостазол вызывал слабое, но значительное увеличение частоты абберации хромосом. Никаких необычных неопластических исходов не наблюдалось в двухлетних исследованиях канцерогенности у крыс при пероральных (диетических) дозах до 500 мг / кг / день и у мышей при дозах до 1000 мг / кг / день.

У крыс, которым вводили дозу во время беременности, веса плода уменьшались. Кроме того, отмечалось увеличение плодов с наружными, висцеральными и скелетными аномалиями при высоких дозах. При более низких уровнях дозы наблюдались задержки окостенения. Воздействие на позднюю беременность привело к увеличению частоты мертворождений и снижению веса потомства. У кроликов наблюдалась повышенная частота замедления оссификации грудины.

Цилостазол ингибировал созревание ооцитов мышей *in vitro*, а у самок мышей вызывал обратимое нарушение фертильности. Никакого влияния на фертильность у крыс или у приматов, кроме человека, не наблюдалось. Актуальность для человека неизвестна.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал кукурузный  
Целлюлоза микрокристаллическая  
Кармеллоза кальция  
Гипромеллоза 5/6 SP  
Магния стеарат

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

36 месяцев.

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

Лекарственное средство не требует каких-либо специальных условий хранения.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 30 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги.  
По 30 таблеток (1 блистер) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.**

Нет особых требований.

Каждый неиспользуемый или израсходованный продукт должен быть утилизирован в соответствии с местными требованиями.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

АЛКАЛОИД АД Скопье  
Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье, Республика Северная Македония

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

АЛКАЛОИД АД Скопье  
Бульвар Александар Македонски 12  
1000 Скопье, Республика Северная Македония  
тел. + 389 2 310 40 00  
факс: + 389 2 31 04 021  
[www.alkaloid.com.mk](http://www.alkaloid.com.mk)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Алказол доступна на информационном портале Евразийского Экономического Союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>