**Инструкция по применению**
**Адуцил Таблетки 50 мг 60 шт**




### Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Польша
Производитель: Польфа
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Цилостазол
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 50 мг

### Описание

Круглые, плоские таблетки с фаской, белого или почти белого цвета, с гравировкой, с надписью для таблеток с дозировкой 50 мг: «50»

### Действующее вещество

Цилостазол

### Состав

1 таблетка 50 мг содержит: Действующее вещество: 50 мг цилостазола.
Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая 101, кармеллоза кальция, гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая 12, магния стеарат.

### Форма выпуска

Таблетки

### Фармакокинетика

Абсорбция У пациентов с окклюзионными заболеваниями периферических артерий при регулярном приеме цилостазола в дозе 100 мг 2 раза в сутки равновесная концентрация препарата в крови достигается через 4 дня. Максимальная концентрация (Cmax) цилостазола и его основных метаболитов возрастает менее чем пропорционально увеличению дозы. При этом величина площади под кривой

«концентрация-время» (AUC) цилостазола и его основных метаболитов возрастает примерно пропорционально увеличению дозы. Распределение и метаболизм Цилостазол на 95-98% связывается с белками крови, в основном с альбумином. Цилостазол метаболизируется в печени в основном под действием изофермента CYP 3 A 4, в меньшей степени – изоферментом CYP 2 C 19, и в еще меньшей степени – изоферментом CYP 1 A 2. Циостазол не является индуктором печеночных микросомальных ферментов перекисного окисления. Концентрация в плазме дегидроцилостазола и 4'-транс-гидроксицилостазола (оцененная на основании AUC) составляет соответственно приблизительно 41% и приблизительно 12% от концентрации неизмененного цилостазола. Дегидроцилостазол и 4’-транс-гидроксицилостазол связываются с белками крови соответственно на 97,4% и на 66%. Выведение Цилостазол выводится из организма преимущественно почками (74%), оставшийся препарат выводится через кишечник. В моче неизмененный цилостазол практически не определяется. Менее 2% принятой дозы препарата выводится почками в форме дегидроцилостазола. Примерно 30% принятой дозы выводится почками в форме 4’-транс-гидроксицилостазола. Оставшийся препарат выводится в форме разнообразных метаболитов, каждый из которых составляет не более 5% от принятой дозы. Период полувыведения цилостазола составляет 10, 5 часов. Два основных метаболита, дегидроцилостазол и 4’-транс-гидроксицилостазол, имеют похожие периоды полувыведения. Особые группы пациентов В исследованиях с участием здоровых добровольцев в возрасте 50-80 лет установлено, что возраст и пол не оказывают существенного влияния на фармакокинетику цилостазола. Почечная недостаточность Установлено, что у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью свободная фракция цилостазола на 27% выше, а показатели Cmax и AUC неизмененного цилостазола – соответственно на 29% и 39% ниже, чем у лиц с нормальной почечной функцией. Показатели Cmax и AUC дегидроцилостазола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью соответственно на 41% и 47% ниже, чем пациентов с нормальной функцией почек. При этом показатели Cmax и AUC 4'-транс-гидроксицилостазола (основной экскретируемый почками метаболит) у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью увеличиваются соответственно на 173% и на 209% по сравнению с пациентами без нарушения функции почек. Применение цилостазола противопоказано у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ⩽25 мл/мин). Печеночная недостаточность У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью, Cmax в плазме крови и AUC увеличивались на 25 и 10%, соответственно, по сравнению со здоровыми людьми. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью, пик концентрации в плазме и AUC увеличивались на 50 и 16%, соответственно, по сравнению со здоровыми людьми. Данные о применении цилостазола у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Поскольку цилостазол в значительной

степени метаболизируется печеночными ферментами микросомального окисления, применение противопоказано у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

**Показания**

Симптоматическое лечение перемежающейся хромоты. Цилостазол применяется для увеличения максимального расстояния и расстояния, проходимого без боли, у пациентов с перемежающейся хромотой, у которых нет болей в покое и отсутствуют признаки некроза периферических тканей (хроническая ишемия нижних конечностей II степени по классификации Фонтейна). Цилостазол предназначен для применения в качестве терапии второго ряда у пациентов с перемежающейся хромотой, у которых изменение образа жизни (включающие прекращение курения и [проводимые под наблюдением специалиста] программы физической реабилитации) и другие надлежащие вмешательства оказались недостаточными для уменьшения симптомов перемежающейся хромоты.

**Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза цилостазола составляет 100 мг два раза в сутки. Следует принимать цилостазол за 30 минут до приема пищи. При приеме цилостазола во время еды отмечается увеличение Cmax в плазме крови, что может ассоциироваться с повышением количества нежелательных явлений. Терапию цилостазолом следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения перемежающей хромоты. Врач должен повторно оценить состояние пациента через 3 месяца лечения. Если терапия цилостазолом не оказывает адекватного действия или не наблюдается уменьшения выраженности симптомов перемежающей хромоты, следует отменить цилостазол и рассмотреть другие способы лечения. Пациенты, получающие лечение цилостазолом, должны продолжать выполнять рекомендации по изменению образа жизни (отказ от курения, физические упражнения) и медикаментозную терапию (прием гиполипидемических и антиагрегантных лекарственных средств), направленные на уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений. Цилостазол не является заменой указанного лечения. Пропуск приема очередной дозы Если прошло менее 6 ч после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем следующие дозы принимать в обычное время. Если прошло более 6 ч после пропуска приема очередной дозы, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу). Применение цилостазола в особых группах пациентов Пожилой возраст Коррекции дозы цилостазол а у пожилых пациентов не требуется. Дети Безопасность и эффективность цилостазола у детей в возрасте младше 18 лет не изучены. Почечная недостаточность У пациентов с клиренсом креатинина >25 мл/мин изменение дозы не требуется. Цилостазол противопоказан к применению у пациентов с клиренсом креатинина ⩽25 мл/мин. Печеночная недостаточность У пациентов с легкой печеночной недостаточностью изменение дозы не требуется. Отсутствуют данные по применению цилостазола у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью. Так как цилостазол в значительной степени метаболизируется ферментами микросомального окисления печени, применение препарата противопоказано у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью. Одновременный прием мощных ингибиторов CYP3A4 win CYP2C19 У пациентов, получающих препараты, которые оказывают сильное блокирующее действие на CYP3A4 (например, некоторые макролиды), или препараты, которые оказывают сильное блокирующее действие на CYP2C19 (например, омепразол) следует уменьшить дозу цилостазола до 50 мг два раза в сутки.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к цилостазолу или любому другому компоненту препарата, Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤25 мл/мин), Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность, Хроническая сердечная недостаточность, Предрасположенность к кровотечениям (например, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно (в течение последних 6 месяцев) перенесенный геморрагический инсульт, пролиферативная диабетическая ретинопатия, плохо контролируемая артериальная гипертензия), Желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков или политопная желудочковая экстрасистолия в анамнезе (вне зависимости от наличия или отсутствия адекватной антиаритмической терапии), Удлиненный интервал QT на ЭКГ, Тяжелая тахиаритмия в анамнезе, Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, Инвазивное вмешательство на коронарных артериях в течение последних 6 месяцев, Одновременный прием двух или более антиагрегантных или антикоагулянтных лекарственных средств (например, ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, гепарина, варфарина, аценокумарола, дабигатрана, ривароксабана или апиксабана), Одновременное применение мощных ингибиторов CYP 3 A 4 или CYP 2 C 19 (например, циметидина, дилтиазема, эритромицина, кетоконазола, лансопразола, омепразола и ингибиторов протеазы ВИЧ-1), Беременность, Период грудного вскармливания, Возраст младше 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Беременность Данные о применении цилостазола у беременных отсутствуют. В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что цилостазол обладает репродуктивной токсичностью. Применение цилостазола во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что цилостазол проникает в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли цилостазол в грудное молоко у человека. В связи с возможным неблагоприятным воздействием на новорожденного, применение цилостазола в период грудного вскармливания противопоказано. Фертильность В экспериментальных исследованиях установлено, что цилостазол не оказывал неблагоприятного влияния на фертильность лабораторных животных.

**Побочные действия**

В клинических исследованиях наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были головная боль (30%), диарея (15%), и нарушение стула (15%). Эти нежелательные реакции обычно отличались незначительной или умеренной интенсивностью, и иногда их выраженность уменьшалась при снижении дозы препарата. Другие побочные эффекты, зарегистрированные в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препаратов цилостазола, приведены ниже. Нежелательные реакции по частоте возникновения были классифицированы следующим образом: Очень частые: ⩾1/10; Частые: от ⩾1/100 до Нечастые: от ⩾1/1,000 до Редкие: от ⩾1/10,000 до Очень редкие:

**Передозировка**

Информация об острой передозировке у людей ограничена. Ожидаемые симптомы – сильная головная боль, диарея, тахикардия и, возможно, нарушения сердечного ритма. Необходимо очистить желудок, вызвав рвоту, или выполнить промывание желудка в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Необходимо наблюдение за пациентами и проведение поддерживающего лечения.

**Взаимодействие с другими препаратами**

Ингибиторы агрегации тромбоцитов Цилостазол является ингибитором ФДЭ-3 с антитромботической активностью. Его применение у здоровых лиц в дозе 150 мг в течение 5 дней не приводило к удлинению времени кровотечения. Ацетилсалициловая кислота Краткосрочное (в течение ⩾4 дней) одновременное применение цилостазола и ацетилсалициловой кислоты приводит к увеличению блокирования на 23-25% АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в условиях ex vivo по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Не выявлено очевидной тенденции увеличения геморрагических побочных явлений у пациентов, получавших цилостазол и аспирин по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо и эквивалентную дозу ацетилсалициловой кислоты. Клопидогрел и другие антиагрегантные лекарственные средства В исследовании у здоровых добровольцев одновременное применение цилостазола с клопидогрелом не оказывало никакого влияния на количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). При применении клопидогрела как в виде монотерапии, так и в сочетании с цилостазолом, у здоровых добровольцев увеличивалось время кровотечения. Прием цилостазола не приводил к дополнительному значимому удлинению времени кровотечения. Тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любым препаратом, ингибирующим агрегацию тромбоцитов.

Рекомендуется регулярно контролировать время кровотечения. Применение цилостазола противопоказано пациентам, получающим одновременно два или более антиагрегантных и/или антикоагулянтных лекарственных средства. Пероральные антикоагулянты В клиническом исследовании однократный прием цилостазола не ингибировал метаболизм варфарина и не оказывал влияния на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, время кровотечения). Тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любым антикоагулянтным препаратом. Применение цилостазола противопоказано пациентам, получающим одновременно два или более антиагрегантных и/или антикоагулянтных лекарственных средства. Ингибиторы изоферментов цитохрома Р-450 В печени цилостазол в основном метаболизируется под воздействием ферментов цитохрома Р-450, преимущественно CYP 3 A 4 и CYP 2 C 19 и, в меньшей степени, CYP 1 A 2. Считается, что дегидроцилостазол, в 4-7 раз превосходящий цилостазол по способности ингибировать агрегацию тромбоцитов, образуется в основном при участии CYP 3 A 4. 4'-транс-гидроксицилостазол, обладающий в пять раз менее выраженной способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов, образуется в основном под действием CYP 2 C 19. Соответственно, препараты, ингибирующие CYP 3 A 4 (например, некоторые макролиды [эритромицин, кларитромицин], азольные противогрибковые препараты [кетоконазол, итраконазол], ингибиторы протеаз) и CYP 2 C 19 (например, ингибиторы протонной помпы [омепразол, эзомепразол]) увеличивают общую фармакологическую активность цилостазола и могут способствовать усилению его нежелательных эффектов. Соответственно, пациентам, получающим мощные ингибиторы CYP 3 A 4 или CYP 2 C 19, рекомендуется назначать цилостазол в дозе 50 мг 2 раза в сутки. При одновременном приеме цилостазола с эритромицином (мощный ингибитор CYP 3 A 4) показатели AUC цилостазола, дегидроцилостазола и 4- транс-гидроксицилостазола увеличиваются соответственно на 72%, на 6% и на 119%. На основании изменений показателей AUC установлено, что общая фармакологическая активность цилостазола при одновременном применении с эритромицином увеличивается на 34%. На основании этих данных рекомендуется применять цилостазол в дозе 50 мг дважды в день одновременно с эритромицином или подобными лекарственными средствами (например, кларитромицином). При одновременном приеме цилостазола с кетоконазолом (мощный ингибитор CYP 3 A 4) показатель AUC цилостазола увеличивается на 117%, показатель AUC дегидроцилостазола уменьшается на 15%, показатель AUC 4'-транс-гидроксицилостазола увеличивается на 87%. На основании изменений показателей AUC установлено, что общая фармакологическая активность цилостазола при одновременном применении с кетоконазолом увеличивается на 35%. На основании этих данных, рекомендуется применять цилостазол в дозе 50 мг дважды в день при одновременном приеме с кеноконазолом или подобными лекарственными

препаратами (например, итраконазолом). При одновременном приеме цилостазола с дилтиаземом (слабый ингибитор CYP 3 A 4) показатели AUC цилостазола, дегидроцилостазола и 4'-транс-гидроксицилостазола увеличиваются соответственно на 44%, на 4% и на 43%. На основании изменений показателей AUC установлено, что общая фармакологическая активность цилостазола при одновременном применении с дилтиаземом увеличивается на 19%. Коррекция дозы цилостазола при одновременном применении с дилтиаземом не требуется. При однократном приеме 100 мг цилостазола одновременно с 240 мл грейпфрутового сока (ингибитор кишечного CYP 3 A 4) существенного изменения фармакокинетических показателей цилостазола не отмечалось. Коррекция дозы цилостазола не требуется. Тем не менее, прием грейпфрутового сока в большем количестве может оказывать влияние на фармакокинетику цилостазола. При одновременном приеме цилостазола с омепразолом (мощный ингибитор CYP 2 C 19) показатели AUC цилостазола и дегидроцилостазола увеличиваются соответственно на 22% и на 68%, при этом показатель AUC 4'-транс-гидроксицилостазола уменьшается на 36%. На основании изменений показателей AUC установлено, что общая фармакологическая активность цилостазола при одновременном применении с омепразолом увеличивается на 47%. Рекомендуется уменьшение дозы цилостазола до 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с омепразолом. Субстраты изоферментов цитохрома P-450 Цилостазол увеличивает показатели AUC ловастатина (субстрат CYP 3 A 4) и его бета-гидроксильного метаболита на 70%, Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостозола с субстратами CYP 3 A 4, имеющими узкий терапевтический диапазон (такими, как цизаприд, галофантрин, пимозид, алкалоиды спорыньи). Также рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостозола с ингибиторами ГМГ-Ко А-редуктазы (статинами), метаболизирующими при участии CYP 3 A 4 (симвастатин, аторвастатин и ловастатин). Индукторы изоферментов цитохрома P-450 Воздействие препаратов, увеличивающих активность CYP 3 A 4 и CYP 2 C 19 (таких, как карбамазепин, фенитоин, рифампицин, препараты зверобоя продырявленного), на фармакокинетику циластазола не изучалось. При одновременном приеме теоретически возможно снижение антиагрегантного эффекта цилостазола, поэтому необходимо регулярно контролировать время кровотечения. В клинических исследованиях установлено, что курение (фактор, усиливающий активность CYP 1 A 2) уменьшает концентрацию цилостазола в плазме крови на 18%. Прочие лекарственные средства Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении цилостазола с гипотензивными препаратами, а также любыми другими препаратами, которые потенциально снижают артериальное давление (в том числе, нитратами и ингибиторами фосфодиэстеразы-5), поскольку возможен аддитивный гипотензивный эффект с развитием рефлекторной тахикардии. Увеличение частоты сердцебиения и периферических отеков отмечено

при одновременном применении цилостазола и других вазодилатирующих средств, например дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов.

**Особые указания**

Перед началом терапии цилостазолом следует оценить возможность назначения других способов лечения, таких как хирургическая реваскуляризация или консервативная терапия. За счет механизма фармакологического действия цилостазол может вызвать тахикардию, сердцебиение, тахиаритмию и/или артериальную гипотензию. При приеме цилостазола частота сердечных сокращений может увеличиваться на 5-7 ударов в минуту. У пациентов из группы риска (например, у пациентов со стабильной стенокардией) учащение частоты сердечных сокращений может спровоцировать приступ стенокардии. Необходимо тщательно следить за состоянием таких пациентов. Необходимо соблюдать осторожность при назначении цилостазола пациентам с предсердной или желудочковой экстрасистолией, а также пациентам с фибрилляцией предсердий или трепетанием предсердий. Необходимо предупреждать пациентов о необходимости сообщать о любом случае кровотечения или появления «синяка» (подкожной гематомы) при небольшом ушибе. В случае развития кровоизлияния в сетчатке глаза прием цилостазола необходимо прекратить. Поскольку цилостазол является ингибитором агрегации тромбоцитов, повышается риск кровотечения при хирургических вмешательствах (включая малые инвазивные процедуры, такие как удаление зуба). При планируемых хирургических вмешательствах (если антиагрегантное действие нежелательно) цилостазол следует отменить за 5 дней до операции. Сообщалось о редких или очень редких случаях гематологических нарушений, включая тромбоцитопению, лейкопению, агранулоцитоз, панцитопению или апластическую анемию. В большинстве случаев эти нарушения проходили после прекращения приема цилостазола. Однако в нескольких случаях панцитопения и апластическая анемия привели к летальному исходу. Пациента следует предупредить о необходимости немедленно сообщать врачу о любых симптомах, которые могут быть ранними проявлениями гематологических осложнений, таких как высокая лихорадка (пирексия) и ангина. Следует сделать развернутый анализ крови при подозрении на инфекцию или при появлении клинических симптомов гематологических осложнений. Следует немедленно прекратить прием цилостазола в случае появления клинических симптомов или лабораторных признаков гематологических осложнений. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с лекарственными препаратами, снижающими артериальное давление (возможность аддитивного гипотензивного действия с развитием рефлекторной тахикардии) а также уменьшающими свертываемость крови или ингибирующими агрегацию тромбоцитов. Влияние на способность управлять транспортными средствами механизмами Цилостазол может вызывать головокружение. Рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами в период лечения.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.