

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АДУЦИЛ, 50 мг, таблетки

АДУЦИЛ, 100 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цилостазол.

АДУЦИЛ, 50 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 50 мг цилостазола.

АДУЦИЛ, 100 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 100 мг цилостазола.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

АДУЦИЛ, 50 мг, таблетки

Круглые, плоские таблетки с фаской, белого или почти белого цвета, с гравировкой, с надписью «50».

АДУЦИЛ, 100 мг, таблетки

Круглые, плоские таблетки с фаской, белого или почти белого цвета, с гравировкой, с надписью «100».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

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 изменения образа жизни (включающие прекращение курения и [проводимые под

наблюдением специалиста] программы физической реабилитации) и другие надлежащие вмешательства оказались недостаточными для уменьшения симптомов перемежающей хромоты.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая дозировка цилостазола составляет 100 мг два раза в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Отсутствуют специальные требования к изменению дозировки у пожилых пациентов.

Почечная недостаточность

У пациентов с клиренсом креатинина > 25 мл/мин изменение дозировки не требуется. Цилостазол противопоказан к применению у пациентов с клиренсом креатинина ≤ 25 мл/мин.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой печеночной недостаточностью изменение дозировки не требуется. Отсутствуют данные по применению цилостазола у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью. Так как цилостазол в значительной степени метаболизируется ферментами печени, применение препарата противопоказано у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты, принимающие ингибиторы CYP3A4 или CYP2C19

Рекомендуется уменьшение дозы до 50 мг дважды в день пациентам, получающим мощные ингибиторы CYP3A4, например, некоторые макролиды, азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз) или мощные ингибиторы CYP2C19, например, омепразол (см. разделы 4.4 и 4.5).

Дети

Безопасность и эффективность препарата АДУЦИЛ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Цилостазол следует принимать внутрь за 30 минут до приема пищи. При приеме цилостазола во время еды отмечается увеличение максимальной концентрации препарата ($C_{\max}$) в плазме крови, что может ассоциироваться с повышением количества нежелательных реакций.

Терапию цилостазолом следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения перемежающей хромоты (см. также раздел 4.4).

Врач должен рассмотреть другие способы лечения, если цилостазол через 3 месяца лечения не оказывает адекватного действия или не наблюдаются симптомы улучшения состояния. Пациенты, получающие лечение цилостазолом, должны продолжать выполнять рекомендации по изменению образа жизни (отказ от курения и физические упражнения) и другую медикаментозную терапию (прием гиполипидемических и антиагрегантных лекарственных средств), направленные на уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений. Цилостазол не является заменой указанного лечения.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к цилостазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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 гипертензия)
- желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков или политопная желудочковая экстрасистолия в анамнезе вне зависимости от наличия или отсутствия адекватной антиаритмической терапии
- удлинённый интервал QT на ЭКГ
- тяжелая тахикардия в анамнезе
- одновременный прием двух или более антиагрегантных или антикоагулянтных лекарственных средств (например, ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля, гепарина, варфарина, аценокумарола, дабигатрана, ривароксабана или апиксабана).
- нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев
- инвазивное вмешательство на коронарных артериях в течение последних 6 месяцев
- одновременное применение мощных ингибиторов CYP3A4 или CYP2C19 (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).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат АДУЦИЛ следует применять с осторожностью у пациентов:

- с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести;
- с хронической ишемической болезнью сердца (в частности, стабильная стенокардия напряжения);
- с предсердной или желудочковой экстрасистолой, фибрилляцией и трепетанием предсердий;
- с сахарным диабетом;
- которые одновременно принимают лекарственные препараты, снижающие артериальное давление;
- которые одновременно принимают лекарственные препараты, снижающих свертываемость крови;
- которые одновременно принимают субстраты CYP3A4 или CYP2C19 (например, цизаприда, мидазолама, нифедипина, верапамила);
- пожилого возраста.

Особые указания

Перед началом терапии цилостазолом следует оценить возможность назначения других способов лечения, таких как хирургическая реваскуляризация.

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 пациентов с повышенным риском серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы в результате учащения частоты сердечных сокращений, поскольку применение цилостазола противопоказано у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда/инвазивным вмешательством на коронарных артериях в течение последних 6 месяцев или тяжелой тахиаритмией в анамнезе (см. раздел 4.3).

Необходимо соблюдать осторожность при назначении цилостазола пациентам с предсердной или желудочковой экстрасистолой, 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 нарушениях, включая тромбоцитопению, лейкопению, агранулоцитоз, панцитопению или апластическую анемию (см. раздел 4.8). В большинстве случаев эти нарушения проходили после прекращения приема цилостазола. Однако в нескольких случаях панцитопения и апластическая анемия привели к летальному исходу.

Кроме необходимости сообщения о случаях кровотечения или подкожной гематомы 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.

У пациентов, принимающих мощные блокаторы CYP3A4 или CYP2C19, уровень цилостазола в плазме крови увеличивался. В таких случаях рекомендуется уменьшить дозу цилостазола до 50 мг дважды в сутки (см. разделы 4.3 и 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном при одновременном применении цилостазола с лекарственными препаратами, снижающими артериальное давление (возможно аддитивное гипотензивное действие с развитием рефлекторной тахикардии) а также уменьшающими свертываемость крови или ингибирующими агрегацию тромбоцитов (см. раздел 4.8).

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любым препаратом, ингибирующим агрегацию тромбоцитов (см. разделы 4.3 и 4.5).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Ингибиторы агрегации тромбоцитов

Цилостазол является ингибитором фосфодиэстеразы III, ингибитором агрегации тромбоцитов. В клиническом исследовании на здоровых добровольцах прием цилостазола в дозе 150 мг два раза в день не привел к увеличению времени кровотечения.

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

Краткосрочное (в течение ≤ 4 дней) одновременное применение цилостазола и ацетилсалициловой кислоты приводит к увеличению ингибирования на 23–25 % АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в условиях *ex vivo* по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Не выявлено очевидной тенденции увеличения геморрагических нежелательных реакций (НР) 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 (см. раздел 4.3).

Пероральные антикоагулянты как варфарин

В клиническом исследовании однократный прием цилостазола не ингибировал метаболизм варфарина и не оказывал влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, время кровотечения). Тем не менее,

рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с любым антикоагулянтным препаратом, требуется регулярно контролировать время кровотечения.

Применение цилостазола противопоказано пациентам, получающим одновременно два или более ангиагрегантных и/или антикоагулянтных лекарственных средства (см. раздел 4.3).

Ингибиторы изоферментов цитохрома Р-450

В печени цилостазол в основном метаболизируется под воздействием ферментов цитохрома 3-450, преимущественно CYP3A4 и CYP2C19 и, в меньшей степени, CYP1A2. Считается, что дегидроцилостазол, в 4–7 раз превосходящий цилостазол по способности ингибировать агрегацию тромбоцитов, образуется в основном при участии CYP3A4. 4'-транс-гидроксицилостазол, обладающий в пять раз менее выраженной способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов, образуется в основном под действием CYP2C19. Соответственно, препараты, ингибирующие CYP3A4 (например, некоторые макролиды, азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз) или CYP2C19 (как ингибиторы протонной помпы) увеличивают общую фармакологическую активность цилостазола и могут способствовать усилению его нежелательных эффектов. Соответственно, пациентам, получающим мощные ингибиторы CYP3A4 or CYP2C19, рекомендуется назначать цилостазол в дозе 50 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.2).

При одновременном приеме цилостазола с эритромицином (мощный ингибитор CYP3A4) 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, кларитромицин).

При одновременном приеме цилостазола с кетоконазолом (мощный ингибитор CYP3A4) 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 кетоконазолом или подобными лекарственными средствами (например, итраконазол).

При одновременном приеме цилостазола с дилтиаземом (слабый ингибитор CYP3A4) 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 CYP3A4) 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 CYP2C19) 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%. Рекомендуются 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 CYP3A4) и его бета-гидроксильного метаболита на 70 %. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с субстратами CYP3A4, имеющими узкий терапевтический диапазон (такими, как цизаприд, галофантрин, пимозид, алкалоиды спорыньи). Также рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении цилостазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), метаболизирующими при участии CYP3A4 (симвастатин, аторвастатин и ловастатин).

Индукторы изоферментов цитохрома P-450

Воздействие препаратов, увеличивающих активность CYP3A4 и CYP2C19 (таких, как карбамазепин, фенитоин, рифампицин, препараты зверобоя продырявленного), на фармакокинетику цилостазола 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 CYP1A2) 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.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении цилостазола у беременных отсутствуют.

В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что цилостазол обладает репродуктивной токсичностью (см. раздел 5.3). Потенциальный риск у человека неизвестен (см. раздел 4.3). Применение цилостазола во время беременности противопоказано.

Лактация

В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что цилостазол проникает в 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.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Цилостазол может вызывать головокружение. Рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами в период лечения.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) были головная боль (30 %), диарея (15 %) и нарушение стула (15 %). Эти НР обычно отличались незначительной или умеренной интенсивностью, и иногда их выраженность уменьшалась при снижении дозы препарата.

Другие НР, зарегистрированные в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препаратов цилостазола, приведены ниже.

НР по частоте возникновения были классифицированы следующим образом:

Очень частые: $\geq 1/10$

Частые: от $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечастые: от $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$

Редкие: от $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$

Очень редкие: $< 1/10,000$

Частота неизвестна: невозможно определить на основании имеющихся данных

НР, наблюдавшиеся при постмаркетинговом применении препаратов цилостазола, классифицируются как побочные эффекты с неизвестной частотой (частоту невозможно определить на основании имеющихся данных).

Табличное резюме нежелательных реакций

<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	Частые	Экхимоз
	Нечастые	Анемия
	Редкие	Увеличение времени кровотечения, тромбоцитоз
	Частота неизвестна	Склонность к кровотечениям, тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, апластическая анемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечастые	Аллергические реакции
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Частые	Отеки (периферические отеки, отек лица), анорексия
	Нечастые	Гипергликемия, сахарный диабет
<i>Нарушения психики</i>	Нечастые	Беспокойство
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень частые	Головная боль
	Частые	Головокружения

	Нечастые	Бессонница, нарушение сна (необычные сновидения)
	Частота неизвестна	Парез, гиперестезия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Частота неизвестна	Конъюнктивит
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	Частота неизвестна	Звон в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Частые	Ощущение сердцебиения, тахикардия, стенокардия, аритмия, желудочковые экстрасистолы
	Нечастые	Инфаркт миокарда, фибрилляция предсердия, хроническая сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия, синкопальное состояние
	Частота неизвестна	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» и удлинение интервала QTc (у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Частые	Глазные кровоизлияния, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, ортостатическая гипотензия
	Нечастые	Приливы жара, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, внутричерепное кровотечение, легочное кровотечение, внутримышечные гематомы, кровотечение из дыхательных путей, подкожное кровоизлияние
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной</i>	Частые	Ринит, фарингит
	Нечастые	Одышка (диспноэ), пневмония, кашель

<i>клетки и средостения</i>	Частота неизвестна	Интерстициальная пневмония
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Очень частые	Диарея, нарушения стула
	Частые	Тошнота, рвота, диспепсия, метеоризм, боль в животе
	Нечастые	Гастрит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Частота неизвестна	Гепатит, отклонение показателей функции печени от нормальных значений, желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Частые	Кожная сыпь, кожный зуд
	Нечастые	Экзема, кожные высыпания, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	Нечастые	Миалгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Редкие	Почечная недостаточность, нарушения функции почек
	Частота неизвестна	Гематурия, поллакиурия
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Частые	Боль в груди, астения
	Нечастые	Озноб, недомогание
	Частота неизвестна	Гипертермия, боль
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Частота неизвестна	Повышение содержания мочевой кислоты в крови, повышение содержания мочевины в крови, повышение содержания креатинина в крови

Цилостазол обладает повышенным риском вызывать кровотечения и этот риск может быть усилен при одновременном применении с другим лекарственным средством с подобным действием.

Риск внутриглазного кровотечения может быть выше у пациентов с сахарным диабетом.

Увеличение частоты диареи и сердцебиения отмечено у пациентов старше 70 лет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Информация по 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC23

Механизм действия

Основным механизмом фармакологического действия цилостазола является ингибирование фосфодиэстеразы 3 типа (ФТЭ-3) и, следовательно, повышение внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в различных органах и тканях.

Фармакодинамические эффекты

В экспериментальных и небольших клинических исследованиях установлено, что цилостазол обладает вазодилатирующим действием. Цилостазол ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток человека и крыс в условиях *in vitro*.

В экспериментальных и клинических исследованиях в условиях *in vivo* и *ex vivo* установлено, что цилостазол увеличивает содержание цАМФ в тромбоцитах и вызывает обратимое антиагрегантное действие. Кроме того, цилостазол блокирует высвобождение тромбоцитами человека тромбоцитарного ростового фактора и тромбоцитарного фактора 4 (PF-4).

Клиническая эффективность и безопасность

Дополнительными потенциально полезными эффектами цилостазола, обнаруженными при проведении экспериментальных и клинических исследований, были снижение сывороточной концентрации триглицеридов и повышение концентрации холестерина в составе липопротеидов высокой плотности (ЛВП). В клиническом исследовании прием цилостазола в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 12 недель по сравнению с плацебо снижал содержание в крови триглицеридов в среднем на 0,33 ммоль/л (на 15 %) и увеличивал содержание в крови холестерина ЛВП в среднем на 0,10 ммоль/л (на 10 %).

Цилостазол обладает положительным инотропным действием. В экспериментальных исследованиях цилостазол оказывал видоспецифическое повреждающее воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Эффективность цилостазола у пациентов с перемежающейся хромотой была подтверждена в 9 плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Установлено, что терапия цилостазолом в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 24 недель примерно вдвое увеличивает максимальное проходимое расстояние (с 60,4 м до 129,1 м; среднее абсолютное увеличение максимального проходимого расстояния составляет 42 метра) и расстояние, проходимое до появления боли (с 47,3 м до 93,6 м). Эффективность препарата у пациентов с сахарным диабетом оказалась ниже, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. В проспективном двойном слепом клиническом исследовании было установлено, что цилостазол не увеличивает смертность пациентов с перемежающейся хромотой.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Цилостазол легко всасывается при приеме внутрь. По сравнению с приемом препарата натощак максимальная концентрация ($C_{\max}$) на 16 % выше после приема препарата через 30 минут после приема пищи и на 93 % - при приеме через 2 ч после приема пищи.

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) 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.

У пациентов с окклюзионными заболеваниями периферических артерий при регулярном приеме в дозе 100 мг 2 раза в сутки равновесная концентрация препарата в крови достигается через 4 дня.

Распределение

Связь цилостазол с белками плазмы крови (преимущественно с альбуминами) составляет 95-98 %. Дегидроцилостазол и 4'-транс-гидроксицилостазол связываются с белками соответственно на 97,4 % и на 66 %.

Биотрансформация

Цилостазол имеет два фармакологически активных метаболита (дегидроцилостазол и 4'-транс-гидроксицилостазол). Дегидроцилостазол в 4-7 раз превосходит цилостазол по способности ингибировать агрегацию тромбоцитов. 4'-транс-гидроксицилостазол, обладающий в пять раз менее выраженной способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов по сравнению с неизменным цилостазолом. Концентрация в плазме крови (измеренная по величине AUC) дегидроцилостазола и 4'-транс-гидроксицилостазола составляет соответственно ~41% и ~12% концентрации цилостазола.

Цилостазол активно метаболизируется в основном под действием изофермента CYP3A4, в меньшей степени – изоферментом CYP2C19, и в еще меньшей степени – изоферментом CYP1A2. Цилостазол не является индуктором печеночных микросомальных ферментов перекисного окисления.

Элиминация

Цилостазол выводится из организма преимущественно с мочой (74 %), оставшийся препарат выводится с калом. В моче неизмененный цилостазол практически не определяется. Менее 2 % принятой дозы препарата выводится с мочой в форме дегидроцилостазола. Примерно 30 % принятой дозы выводится с мочой в форме 4'-транс-гидроксицилостазола. Оставшийся препарат выводится в форме разнообразных метаболитов, каждый из которых составляет не более 5 % от принятой дозы.

Наблюдаемый период полувыведения цилостазола составляет 10,5 часов. Два основных метаболита (дегидроцилостазол и 4'-транс-гидроксицилостазол) имеют похожие периоды полувыведения.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Установлено, что у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью свободная фракция цилостазола на 27% выше, а показатели $C_{\max}$ и AUC неизмененного цилостазола – соответственно на 29% и 39% ниже, чем у лиц с нормальной почечной функцией. Показатели $C_{\max}$ и AUC дегидроцилостазола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью соответственно на 41% и 47% ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При этом показатели $C_{\max}$ и AUC 4'-транс-гидроксицилостазола (основной экскретируемый с мочой 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 $\leq$ 25 мл/мин).

Печеночная недостаточность

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью, пик концентрации в плазме 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.

Возраст и пол

В исследованиях с участием здоровых добровольцев в возрасте 50–80 лет установлено, что возраст и пол не оказывают существенного влияния на фармакокинетику цилостазола.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Крахмал кукурузный,
Целлюлоза микрокристаллическая 101,
Гипромеллоза,
Кармеллоза кальция,

Целлюлоза микрокристаллическая 12
Магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

4 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Алюминиевый блистер.

По 3,6 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые меры предосторожности отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СЭМ Фармасьютикалс Лимитед
Кеннеди 89/201, 1077 Никосия, Кипр

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация,

Представительство компании СЭМ Фармасьютикалс Лимитед

119311 Москва, пр. Вернадского, д. 6 помещение ХСІ, комната 60, офис 634.

Тел., Факс: 8-800-777-8-604

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru

Обо всех нежелательных реакциях можно сообщить заполнив специальную форму на сайте www.drugsafety.ru

Республика Казахстан

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО "LEKARSTVENNAYA BEZOPASNOST (Лекарственная
безопасность)"

Адрес: 050047, Казахстан, город Алматы, Алатауский район, Микрорайон
Саялы, д.16, кв.8,

Тел.: +7 777 064 27 02; +7 775 439 20 61

Электронной адрес: adversereaction@drugsafety.ru,
kazakhstan@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004164)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ

26.12.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АДУЦИЛ доступна на
информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-
коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.