

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рез. № 20220157/20160382

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Разрешение № В6/ММ Мр 60823-7

10-11-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ

Лостразин 50 mg таблетки
Lostrazin 50 mg tablets

Лостразин 100 mg таблетки
Lostrazin 100 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лостразин 50 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 50 mg цилостазол (cilostazol).

Лостразин 100 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 100 mg цилостазол (cilostazol).

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Лостразин 50 mg таблетки
Бяла до почти бяла, кръгла, плоска таблетка с диаметър 7 mm, с вдлъбнато релефно обозначение „50“ от едната страна.

Лостразин 100 mg таблетки
Бяла до почти бяла, кръгла, плоска таблетка с диаметър 8 mm, с вдлъбнато релефно обозначение „100“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При пациенти със симптоми на клаудикацио интермитенс, при които няма болка в покой и доказана некроза на периферните тъкани (периферна артериална болест стадий II по Fontaine) Лостразин е показан за подобряване на максималното изминато разстояние и безболезненото му преодоляване.

Лостразин е средство на избор от втора линия за пациенти, при които промените в начина на живот (включително контролираните програми за физически упражнения и прекратяване на тютюнопушенето) и други подходящи интервенции не са подобрили достатъчно симптомите на клаудикацио интермитенс.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза цилостазол е по 100 mg два пъти дневно. Цилостазол трябва да се приема 30 минути преди закуска и вечеря. Доказано е, че при приемането на цилостазол с храна



се увеличават максималните му плазмени концентрации (C_{max}), което може да доведе до повишена честота на нежеланите лекарствени реакции.

Лечението с цилостазол трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на клаудикацио интермитенс (вж. също точка 4.4).

Начин на приложение

При недостатъчен ефект или неповлияване на симптомите лекарят трябва да прецени състоянието на пациента и да обмисли възможното прекратяване на лечението с цилостазол 3 месеца след началото на лечението. Пациентите, приемащи цилостазол, трябва да продължат с промените в начина на живот (физическите упражнения и спиране на тютюнопушенето) и фармакологичните интервенции (като лечение за понижаване на липидите и антитромботична терапия) с цел намаляване на риска от сърдечно-съдови събития. Цилостазол не замества тези лечения.

При пациенти, които приемат силни инхибитори на CYP3A4 изоензима, например някои макролиди, азолови антимикотици, протеазни инхибитори или силни инхибитори на CYP2C19, като например омепразол се препоръчва понижаване на дозата на 50 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Пациенти в старческа възраст

Няма специални изисквания за дозировката при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца не са установени.

Бъбречни увреждания

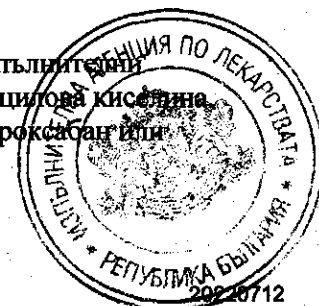
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс > 25 ml/min. Цилостазол е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс ≤ 25 ml/min.

Чернодробни увреждания

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леки форми на чернодробно увреждане. Няма данни при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане. Тъй като цилостазол се метаболизира екстензивно чрез чернодробните ензими, той е противопоказан при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

4.3 Противопоказания

- Установена свръхчувствителност към цилостазол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Тежко бъбречно увреждане – креатининов клирънс ≤ 25 ml/min;
- Умерено или тежко чернодробно увреждане;
- Конгестивна сърдечна недостатъчност;
- Бременност;
- Пациенти с установено предразположение към кръвоизливи (например активна пептична язва, скорошен (в рамките на шест месеца) хеморагичен инсулт, пролиферативна диабетна ретинопатия, лошо контролирана хипертония);
- Пациенти с анамнези за: вентрикуларна тахикардия, вентрикуларна фибрилация или мултифокални вентрикуларни ектопии, независимо дали са били адекватно третирани или не, както и пациенти с удължен QTc интервал;
- Пациенти с анамнеза за тежка тахикардия;
- Пациенти, провеждащи съпътстващо лечение с две или повече допълнителни антитромботични средства или антикоагуланти (напр. ацетилсалицилова киселина, клопидогрел, хепарин, варфарин, аценокумарол, дабигатран, ривароксабан или аликсабан);



- Пациенти с нестабилна ангина пекторис, инфаркт на миокарда или коронарна интервенция през последните 6 месеца.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва внимателно да се прецени доколко е уместно лечението с цилостазол, както и да се вземат предвид други терапевтични опции, като например реваскуларизация.

Като се има предвид механизмът на действие, цилостазол може да предизвика тахикардия, палпитации, тахиаритмия и/или хипотония. Повишаването на сърдечната честота, свързано с цилостазол е около 5 до 7 удара/min, като при пациенти с риск това може да индуцира ангина пекторис.

Пациенти, при които може да са с повишен риск от сериозни сърдечни нежелани събития вследствие на повишената сърдечна честота, като например пациенти със стабилно коронарно заболяване, трябва да се проследяват внимателно по време на лечението с цилостазол. Приложението на цилостазол при пациенти с нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда/коронарна интервенция през последните 6 месеца, или анамнеза за тежки тахиаритмии е противопоказано (вж. точка 4.3).

Необходимо е повишено внимание, когато се предписва цилостазол на пациенти с атриална или вентрикуларна ектопия и пациенти с атриална фибрилация или трептене.

Пациентите трябва да бъдат предупреждени да съобщават за всички случаи на кръвоизливи или лесно образуване на синини, появили се по време на лечението. При кръвоизливи в ретината лечението с цилостазол трябва да бъде преустановено. Вижте точки 4.3 и 4.5 за допълнителна информация относно рисковете от кръвоизливи.

Поради инхибиращия ефект на цилостазол върху тромбоцитната агрегация е възможно да се наблюдава увеличен риск от кръвоизливи при хирургични интервенции (включително леки инвазивни процедури, като екстракция на зъб). При необходимост от елективна операция без необходимост от антитромботичен ефект приемът на цилостазол трябва да се прекрати 5 дни преди операцията.

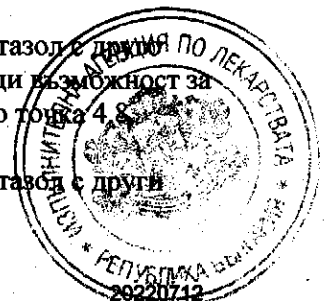
Съобщава се за редки или много редки случаи на хематологични нарушения, включително тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, панцитопения и апластична анемия (вж. точка 4.8). Повечето пациенти се възстановяват след прекратяване на приема на цилостазол. При някои случаи на панцитопения и апластична анемия обаче се наблюдава фатален изход.

Допълнително, освен че трябва да съобщават за епизоди на кървене и лесно образуване на синини пациентите трябва да бъдат предупреждени да уведомяват своевременно за всички други признаци, които също могат да бъдат показателни за ранна кръвна дискразия, като пирексия и възпалено гърло. При подозрение за инфекция или други клинични доказателства за кръвна дискразия трябва да се изследва пълната кръвна картина. При клинични или лабораторни доказателства за хематологични нарушения лечението с цилостазол трябва да се прекрати своевременно.

Доказано е, че когато пациентите приемат силни инхибитори на ензимите CYP3A4 или CYP2C19, плазмените концентрации на цилостазол се повишават. В тези случаи се препоръчва доза на цилостазол от 50 mg два пъти дневно (вж. точка 4.5 за допълнителна информация).

Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на цилостазол с друго средство, притежаващо потенциала да понижава артериалното налягане, поради възможност за адитивен хипотензивен ефект с поява на рефлекторна тахикардия. Вижте също точка 4.8.

Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на цилостазол с други средства, които инхибират тромбоцитната агрегация. Вижте точки 4.3 и 4.5.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на тромбоцитната агрегация

Цилостазол е инхибитор на фосфодиестераза III (PDE III) с антитромбоцитна активност. В клиничните проучвания при здрави участници цилостазол, прилаган в доза 150 mg два пъти дневно в продължение на пет дни, не води до удължаване на времето на кървене.

При краткотрайното едновременно приложение на ацетилсалицилова киселина (АСК) с цилостазол (≤ 4 дни) се предполага повишаване с 23-25% на инхибирането на АДФ-индуцираната *ex vivo* тромбоцитна агрегация в сравнение със самостоятелното приложение на АСК.

Не се наблюдават явни тенденции към по-висока честота на хеморагични нежелани реакции при пациенти, приемащи цилостазол и АСК, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо и еквивалентни дози АСК.

Клопидогрел и други антитромботични средства

Едновременното приложение на цилостазол и клопидогрел не оказва влияние върху броя на тромбоцитите, протромбиновото време (PT) или активираното парциално тромбопластиново време (aPTT). Всички здрави участници в проучването са с удължено време на кървене при прием само на клопидогрел, като едновременното приложение с цилостазол не оказва значим допълнителен ефект върху времето на кървене. Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на цилостазол с лекарства, които инхибират тромбоцитната агрегация. Периодично трябва да се проследява времето на кървене. Лечението с цилостазол е противопоказано при пациенти, които получават две или повече допълнителни антитромботични средства/антикоагуланти (вж. точка 4.3).

В проучването CASTLE се наблюдава по-висока честота на кървене при едновременната употреба на клопидогрел, АСК и цилостазол.

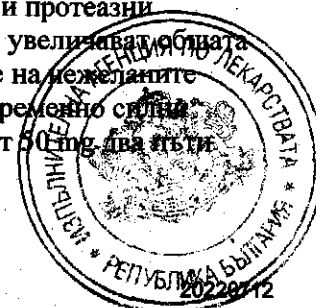
Перорални антикоагуланти, като варфарин

В клинично изпитване с еднократна доза не се наблюдават инхибиране на метаболизма на варфарин или ефект върху коагулационните параметри: (PT, aPTT, време на кървене). Независимо от това, се препоръчва повишено внимание при пациенти на едновременно лечение с цилостазол и антикоагуланти, както и често и периодично наблюдение за намаляване на вероятността от кръвоизливи.

Лечението с цилостазол е противопоказано при пациенти, които получават две или повече допълнителни антитромботични/антикоагуланти средства (вж. точка 4.3).

Инхибитори на ензима цитохром P-450 (CYP)

Цилостазол се метаболизира екстензивно от CYP ензимите, и по-конкретно от CYP3A4 и CYP2C19 и в по-малка степен от CYP1A2. Дехидро-метаболитът, който е 4-7-пъти по-активен от цилостазол при инхибирането на тромбоцитната агрегация, изглежда се образува основно чрез CYP3A4. 4'-транс-хидрокси метаболитът, който притежава една пета от активността на цилостазол, изглежда се образува главно чрез CYP2C19. Следователно, лекарства, които инхибират CYP3A4 (например някои макролиди, азолови антимиотици и протеазни инхибитори) или CYP2C19 (като инхибитори на протонната помпа (PPI), увеличават общата фармакологична активност и могат да притежават потенциал за усилване на нежеланите реакции на цилостазол. Следователно, за пациенти, които приемат едновременно с цилостазол инхибитори на CYP3A4 или CYP2C19 изоензимите се препоръчва доза от 50 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).



Приложението на цилостазол с еритромицин (инхибитор на CYP3A4), води до увеличаване на AUC на цилостазол със 72%, едновременно с 6% увеличение на AUC на дехидро- метаболита и 119% увеличение на AUC на 4'-транс-хидрокси метаболита.

На базата на AUC, общата фармакологична активност на цилостазол се увеличава с 34% при едновременно приемане с еритромицин. Въз основа на тези данни, препоръчителната доза на цилостазол е 50 mg два пъти дневно в присъствието на еритромицин и подобни средства (напр. кларитромицин).

Едновременното приложение на кетоконазол (инхибитор на CYP3A4) и цилостазол води до 117% увеличение на AUC на цилостазол, едновременно с 15% намаление на AUC на дехидро метаболита и 87% увеличение на AUC на 4'-транс-хидрокси метаболита. На базата на AUC, общата фармакологична активност на цилостазол се увеличава с 35% при едновременно приложение с кетоконазол. Въз основа на тези данни в присъствието на кетоконазол и подобни средства (напр. итраконазол) препоръчителната доза на цилостазол е 50 mg два пъти дневно. Приложението на цилостазол с дилтиазем (слаб инхибитор на CYP3A4) води до увеличаване на AUC на цилостазол с 44%, придружено от 4% увеличение на AUC на дехидро метаболита и 43% увеличение на AUC на 4'-транс-хидрокси метаболита.

На базата на AUC, общата фармакологична активност на цилостазол се увеличава с 19% при едновременно приложение с дилтиазем. Тези данни показват, че не е необходимо коригиране на дозата.

Приложението на еднократна доза от 100 mg цилостазол с 240 ml сок от грейпфрут (инхибитор на интестиналния CYP3A4) не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на цилостазол. Въз основа на тези данни, не е необходимо коригиране на дозата. Клинично значим ефект на цилостазол все пак е възможен при прием на по-големи количества сок от грейпфрут.

Приложението на цилостазол с омепразол (инхибитор на ензима CYP2C19) увеличава AUC на цилостазол с 22%, едновременно със 68% увеличение на AUC на дехидро-метаболита и намаление от 36% на AUC на 4'-транс-хидрокси метаболита. На базата на AUC е установено, че общата фармакологична активност се увеличава с 47% при едновременно приложение с омепразол. Въз основа на тези данни, препоръчителната доза за цилостазол е 50 mg два пъти дневно в присъствието на омепразол.

Субстрати на цитохром P-450 ензимната система

Доказано е, че цилостазол увеличава AUC на ловастатин (чувствителен субстрат за CYP3A4) и неговата бета-хидрокси киселина със 70%. Необходимо е повишено внимание, когато цилостазол се прилага едновременно с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, например: цизаприд, халофантрин, пимозид и производни на ерготамина. Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение със статини, които се метаболизират чрез CYP3A4, например симвастатин, аторвастатин и ловастатин.

Индуктори на цитохром P-450 ензимната система

Ефектът на CYP3A4 и CYP2C19 индукторите (като карбамазепин, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион) върху фармакокинетиката на цилостазола не е оценяван. Теоретично, антитромботичният ефект може бъде повлиян и трябва да се проследява внимателно при едновременното приложение на цилостазол с индуктори на CYP3A4 и CYP2C19. В клинични изпитвания тютюнопушенето (което индуцира CYP1A2) намалява плазмените концентрации на цилостазол с 18%.

Други потенциални взаимодействия

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на цилостазол с други средства, които притежават потенциал да понижават артериалното налягане, поради възможността от адитивен хипотензивен ефект с рефлекторна тахикардия.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно адекватни данни от употребата на цилостазол при бременни жени. В проучвания върху животни се наблюдава репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Лостразин не трябва да се прилага по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

В проучвания върху животни се съобщава за екскреция на цилостазол в кърмата. Не е известно дали цилостазол се екскретира в кърмата при хората. Приложението на Лостразин не се препоръчва в периода на кърмене поради възможност от увреждащи ефекти върху новороденото дете, кърмено от лекувана майка.

Фертилитет

В проучвания върху животни цилостазол не оказва влияние върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цилостазол може да предизвика замаяност и пациентите трябва да бъдат предупредени да обръщат особено внимание, преди да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции в клиничните изпитвания са: главоболие (при >30%), диария и абнормни изпражнения (при >15% за всяка от реакциите). Тези реакции обикновено са леки до умерени по интензитет и понякога се облекчават при понижаване на дозата.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период, са включени в таблицата по-долу.

Честотите съответстват на:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

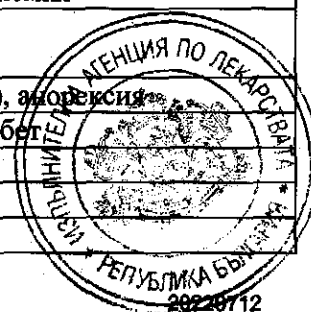
Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Честотите на реакциите, наблюдавани през постмаркетинговия период, се считат за неизвестни (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<i>Нарушения на кръвта и на лимфната система</i>	Чести	Екхимоза
	Нечести	Анемия
	Редки	Удължено време на кървене, тромбоцитемия
	С неизвестна честота	Склонност към кръвоизливи, тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, левкопения, панцитопения, апластична анемия
<i>Нарушения на имунната система</i>	Нечести	Алергична реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Чести	Оток (периферен, на лицето), анорексия
	Нечести	Хипергликемия, захарен диабет
<i>Психични нарушения</i>	Нечести	Тревожност
<i>Нарушения на нервната система</i>	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност



	Нечести	Безсъние, необичайни сънища
	С неизвестна честота	Пареза, хипоестезия
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	С неизвестна честота	Тинитус
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитация, тахикардия, ангина пекторис, аритмия, вентрикуларни екстрасистоли
	Нечести	Миокарден инфаркт, атриална фибриляция, конгестивна сърдечна недостатъчност, суправентрикуларна тахикардия, вентрикуларна тахикардия, синкоп
Съдови нарушения	Нечести	Кръвоизлив в окото, епистаксис, стомашно-чревни кръвоизливи, нелокализиран кръвоизлив, ортостатична хипотония
	С неизвестна честота	Горещи вълни, хипертония, хипотония, церебрален кръвоизлив, белодробен кръвоизлив, мускулни кръвоизливи, кръвоизливи в дихателните пътища, подкожни кръвоизливи
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Ринит, фарингит
	Нечести	Диспнея, пневмония, кашлица
	С неизвестна честота	Интерстициална пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, абнормни изпражнения
	Чести	Гадене и повръщане, диспепсия, флатуленция, болка в областта на корема
	Нечести	Гастрит
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит, абнормна чернодробна функция, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, пруритус
	С неизвестна честота	Екзема, кожни обриви, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, уртикария
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане
	С неизвестна честота	Хематурия, полакиурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка в областта на гърдите, астения
	Нечести	Втрисания, неразположение
	С неизвестна честота	Пирексия, болка
Изследвания	С неизвестна честота	Повишени стойности на пикочната киселина, повишени стойности на уреята в кръвта, повишени стойности на креатинина в кръвта



При комбиниране на цилостазол с други вазодилатори, които предизвикват рефлекторна тахикардия, като например дихидропиридинови калциеви антагонисти се наблюдава повишена честота на палпитации и на периферен оток.

Единствената нежелана лекарствена реакция, водеща до прекратяване на лечението при $\geq 3\%$ от пациентите, лекувани с цилостазол е главоболието. Другите чести причини за прекратяване на лечението са палпитация и диария (и при двете 1,1%).

Цилостазол сам по себе си може да увеличи риска от кървене, като този риск може да бъде повишен при едновременното приложение с други средства с такъв потенциал.

Рискът от кръвоизливи в очите може да бъде по-висок при пациенти с диабет.

При пациенти над 70 годишна възраст се наблюдава повишена честота на диария и палпитации.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Информацията за остро предозиране при хора е ограничена. Може да се очаква признаците и симптомите да бъдат: силно главоболие, диария, тахикардия и вероятно сърдечни аритмии.

Пациентите трябва да бъдат под наблюдение и да им се прилага поддържащо лечение. Стомахът трябва да се изпразни, като се предизвика повръщане или да се извърши стомашна промивка, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

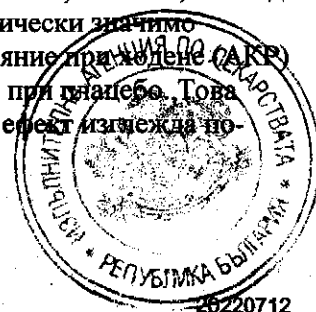
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин. АТС код: B01AC23

Механизъм на действие

Обобщените данни, получени от девет плацебо-контролирани проучвания (при които 1 634 пациенти са били изложени на цилостазол) показват, че при тестване на бягаща пътека цилостазол подобрява капацитета за упражнения, както се вижда от промените в Абсолютното Клаудикационно Разстояние (АКР или максимална дистанция при ходене) и Първоначалното Клаудикационно Разстояние (ПКР или разстояние на ходене без болка). След 24-седмично лечение с цилостазол 100 mg два пъти дневно, средното АКР се увеличава в границите на 60,4 до 129,1 метра, докато увеличението на средното ПКР е между 47,3 и 93,6 метра.

Мета-анализ, базиран на коригираните средни разлики в деветте проучвания, посочва, че след приложение на цилостазол по 100 mg два пъти дневно е налице статистически значимо абсолютно общо подобрене от 42 m на максималното изминато разстояние при ходене спрямо изходните стойности в сравнение с подобрението, наблюдавано при плацебо. Това съответства на относително подобрене от 100% спрямо плацебо. Този ефект изглежда по-нисък при диабетици, отколкото при недиабетици.



Фармакодинамични ефекти

Проучванията върху животни показват, че цилостазол притежава вазодилатиращи ефекти, което е доказано в малки проучвания при хора, при които притокът на кръв в областта на глезена е измерен чрез венозна плетизмография. Цилостазол също така инхибира *in vitro* пролиферацията на гладко-мускулните клетки при плъхове и на гладко-мускулните клетки при хора, като освен това инхибира реакцията на тромбоцитите за освобождаване на тромбоцитния растежен фактор и PF-4 при човешките тромбоцити.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучванията при хора и животни (*in vivo* и *ex vivo*) доказват, че цилостазол инхибира обратимо тромбоцитната агрегацията. Инхибирането е ефикасно срещу множество агреганти (включително хемодинамичен стрес, арахидонова киселина, колаген, АДФ и адреналин), като при хората инхибирането трае до 12 часа. При прекратяване на приложението на цилостазол, агрегацията се възстановява от 48 до 96 часа, без да се наблюдава рикошетна хиперагрегация. Ефектите върху циркулиращите плазмени липиди са проучени при пациенти, приемащи цилостазол. След 12 седмици лечение, цилостазол, приеман в доза 100 mg два пъти дневно води до понижаване на триглицеридите от 0,33 mmol/l (15%) и увеличение на HDL-холестерола с 0,10 mmol/l (10%) в сравнение с плацебо.

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано фаза IV проучване за оценка на ефектите на цилостазол след продължително приложение върху смъртността и безопасността. Общо 1 439 пациенти с клаудикацио интермитенс без сърдечна недостатъчност са лекувани с цилостазол или плацебо за период до три години. По отношение на смъртността, наблюдаваната на 36-месец честота на събитието, оценена по метода на Kaplan-Meier е 5,6 % (95% ДИ от 2,8 до 8,4%) за цилостазол и 6,8 % (95% ДИ от 1,9 до 11,5%) за плацебо след приемане на изпитваното лекарство в продължение средно на 18 месеца. Продължителното лечение с цилостазол не поражда опасения относно безопасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След многократно приложение на цилостазол 100 mg два пъти дневно при пациенти с периферно съдово заболяване, равновесно състояние се постига в рамките на 4 дни.

Разпределение

Цилостазол се свързва 95-98 % с плазмените протеини, предимно с албумин. Дехидро-метаболитът и 4'-транс-хидроксид метаболитът се свързват с протеините съответно на 97,4% и 66%.

Биотрансформация

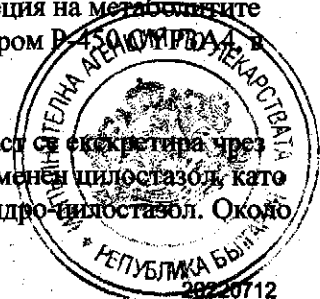
Няма доказателства, че цилостазол индуцира чернодробните микрозомални ензими.

Елиминиране

Привидният елиминационен полуживот на цилостазол е 10,5 часа. Основните метаболити са два – дехидро-цилостазол и 4'-транс-хидроксид цилостазол, като и двата са със сходен привиден полуживот. Дехидро-метаболитът е 4-7 пъти по-активен тромбоцитен антиагрегант в сравнение с изходното вещество, докато 4'-транс-хидроксид метаболитът притежава една пета от тази активност. Плазмените концентрации (според измереното чрез AUC) на дехидро и 4'-транс-хидроксид метаболитите са ~ 41 % и ~ 12 % от концентрациите на цилостазол.

Цилостазол се елиминира главно чрез метаболизъм и последваща екскреция на метаболитите чрез урината. Основните изоензими, участващи в метаболизма, са цитохром Р-450 CYP2C19, а в още по-малка степен - CYP1A2.

Основният път на елиминиране е чрез урината (74%), като останалата част се екскретира чрез изпражненията. С урината не се екскретира измеримо количество непроменен цилостазол, като по-малко от 2% от дозата се екскретира под формата на метаболита дехидро-цилостазол. Около



30% от дозата се екскретира чрез урината под формата на 4'-транс-хидрокси метаболит. Останалата част се екскретира като метаболити, като никой от тях не надвишава 5% от общото екскретирано количество.

Линейност/нелинейност

C_{max} на цилостазол и на неговите първични циркулиращи метаболити се увеличават по-слабо в сравнение с пропорционалното увеличаване на дозите. Въпреки това, AUC на цилостазол и на неговите метаболити се увеличават приблизително пропорционално на дозата.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Фармакокинетиката на цилостазол и на неговите метаболити не се повлияват значително от възрастта или пола при здрави участници на възраст между 50 - 80 години.

При участници с тежко бъбречно увреждане, свободната фракция на цилостазол е 27% по-висока и както C_{max} , така и AUC са съответно 29% и 39% по-ниски, отколкото при лица с нормална бъбречна функция. C_{max} и AUC на дехидро метаболита са съответно 41% и 47% по-ниски при участници с тежко бъбречно увреждане в сравнение с участници, които имат нормална бъбречна функция. C_{max} и AUC на 4'-транс-хидрокси цилостазол са съответно 173% и 209% по-високи при участници с тежко бъбречно увреждане. Лекарството не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс < 25 ml/min (вж. точка 4.3).

Няма данни при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, но тъй като цилостазол се метаболизира екстензивно от чернодробните ензими, лекарството не трябва да се използва при такива пациенти (вж. точка 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Цилостазол и няколко от неговите метаболити са инхибитори на фосфодиестераза III, които потискат разграждането на цикличния АМФ, което води до увеличаване на цАМФ в различни тъкани, включително тромбоцитите и кръвоносните съдове. Както и другите положителни инотропни и вазодилаторни средства, така и цилостазол предизвиква сърдечно-съдови лезии при кучета. Такива лезии не се наблюдават при плъхове или маймуни и се считат за видово специфични. Изследванията на QTc при кучета и маймуни не показват удължаване след прилагане на цилостазол или неговите метаболити.

Проучванията за мутагенност са отрицателни за бактериални генни мутации, репарация на бактериална ДНК, клетъчни генни мутации при бозайници и при изследвания *in vivo* са отрицателни за хромозомни аберации в костния мозък при мишки. При *in vitro* тестове с клетки от яйчник на китайски хамстер цилостазол слабо, но статистически значимо повишава честотата на хромозомните аберации. Не се наблюдават необичайни неопластични находки при двугодишни проучвания за карциногенността върху плъхове с перорални (с храната) дози до 500 mg/kg/ден, както и при мишки с дози до 1 000 mg/kg/ден.

При плъхове, получавали дозирано лекарствения продукт по време на бременност, е установено понижено фетално тегло. В допълнение към това при фетусите се наблюдава увеличаване на външните, висцералните и скелетните аномалии при прилагане на високи дози. При по-ниски дози се наблюдава забавена осификация. Експозицията в късните етапи на бременността води до увеличаване на честотата на мъртвородените и до по-ниско тегло при потомството. При зайци се наблюдава повишена честота на забавена осификация на стернума.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте
Микрокристална целулоза 101



Кармелоза калций
Хипромелоза Е5
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза 12

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковките съдържат 28, 30, 56, 60 таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лостразин 50 mg таблетки - Рег. № 20220155

Лостразин 100 mg таблетки - Рег. № 20160342

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лостразин 50 mg таблетки

Дата на първо разрешаване: 20 май 2022 г.

Лостразин 100 mg таблетки

Дата на първо разрешаване: 04 ноември 2016 г.

Дата на последно подновяване: 15 ноември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

