КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТромБай 100 mg таблетки
TromBye 100 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20210365
Разрешение № Z 3151 09-10-2026
BG/MA/MP - ...../.....
Одобрение № ...../.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 100 mg цилостазол (cilostazol).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

ТромБай 100 mg таблетки са бели, плоски, кръгли таблетки, с делителна черта от едната страна, с диаметър приблизително 8 mm.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ТромБай е показан за подобряване на максималното и безболезнено разстояние при ходене при пациенти с интермитентно клаудикацио, които са без болка в покой и без доказателства за некроза на периферните тъкани (II стадий периферна артериална болест по Фонтен).

ТромБай е предназначен за употреба като средство от втора линия на пациенти, при които промените в начина на живот (включително спиране на тютюнопушенето и контролирани програми за физически упражнения) и други подходящи интервенции не са довели до достатъчно подобряване на симптомите на интермитентно клаудикацио.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Препоръчителната доза цилостазол е 100 mg два пъти дневно.
Лечението с ТромБай трябва да бъде започнато от лекари с опит в лечението на интермитентно клаудикацио (вж. също точка 4.4).

Лекарят трябва да преоцени състоянието на пациента след 3 месеца лечение с оглед прекратяване приложението на цилостазол, когато се наблюдава недостатъчен ефект или липса на подобрение по отношение на симптомите.

Пациентите, получаващи цилостазол, трябва да продължават с промените в начина си на живот (спиране на тютюнопушенето и физически упражнения) и фармакологичните интервенции (лечение за понижаване на липидите и антитромботична терапия) с цел намаляване на сърдечно-съдови събития. ТромБай не замества ефекта от тези мерки.

Намаляване на дозата на 50 mg два пъти дневно се препоръчва при пациентите, приемащи лекарства, които са силни инхибитори на CYP3A4, например някои макролидни, азолни противогъбични средства, протеазни инхибитори или лекарствени продукти, които са силни инхибитори на CYP2C19, например омепразол (вж. точка 4.4 и 4.5).

Начин на приложение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * КИМ * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

ТромБай трябва да се приема 30 минути преди закуска и вечеря. Доказано е, че приемането на цилостазол с храна увеличава максималните плазмени концентрации (Cmax) на цилостазол, което може да се свърже с увеличаване на честотата на нежеланите реакции.

Специални популации

Старческа възраст
Няма специални изисквания за дозировката при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс >25 ml/min.
ТромБай е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс от ≤ 25 ml/min.

Чернодробно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Няма данни при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане. Тъй като цилостазол се метаболизира екстензивно чрез чернодробни ензими, той е противопоказен при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността при деца не са установени.

4.3 Противопоказания

- Свръхчуствителност към цилостазол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Тежко бъбречно увреждане: креатининов клирънс от ≤ 25 ml/min;
- Умерено или тежко чернодробно увреждане;
- Застойна сърдечна недостатъчност;
- Бременност;
- Пациенти с известна предразположеност към кървене (например активна пептична язва, скорошен (в рамките на шест месеца) хеморагичен инсулт, пролиферативна диабетна ретинопатия, недостатъчно добре контролирана хипертония);
- Пациенти с анамнеза за камерна тахикардия, камерно мъждене или мултифокална камерна ектопия, независимо дали е адекватно третирана или не, както и при пациенти с удължаване на QTc интервала;
- Пациенти с анамнеза за тежка тахиаритмия;
- Пациенти, приемащи съпътстващо лечение с две или повече допълнителни антитромботични средства или антикоагуланти (напр. ацетилсалицилова киселина, клопидогрел, хепарин, варфарин, аценокумарол, дабигатран, ривароксабан или апиксабан);
- Пациенти с нестабилна стенокардия, инфаркт на миокарда в рамките на последните 6 месеца 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 другите терапевтични възможности, например реваскуларизация.

Въз основа на механизма и на действие, цилостазол може да индуцира тахикардия, палпитация, тахиаритмия и/или хипотония. Повишаването на сърдечната честота, асоциирано с цилостазол, е около 5 до 7 удара/минута, като при рискови пациенти това може да доведе до стенокардия. Пациентите, които може да са с повишен риск от възникване на сериозни сърдечни нежелани събития в резултат на повишената сърдечна честота, например пациентите със стабилно коронарно заболяване, трябва да се проследяват внимателно по време на лечението с цилостазол, а приложението на цилостазол при пациенти с нестабилна стенокардия не

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

инфаркт на миокарда/коронарна интервенция през последните 6 месеца, или анамнеза за тежки тахиаритмии е противопоказана (вижте точка 4.3).

Необходимо е повишено внимание при предписване на цилостазол при пациенти с предсърдна или камерна ектопия или пациенти с предсърдно мъждене или треперене.

Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за всички епизоди на кървене или лесно образуване на кръвонасядания по време на лечението. В случай на кървене в ретината, лечението с цилостазол трябва да бъде спряно. Вижте точки 4.3 и 4.5 за допълнителна информация относно рисковете от кървене.

Поради инхибиращия ефект на цилостазол върху тромбоцитната агрегация е възможно наблюдаване на повишен риск от кървене в комбинация с хирургични операции (включително леки инвазивни интервенции, като екстракция на зъб). Ако на пациента трябва да се извърши планова операция и антитромботичния ефект не е необходим, приложението на цилостазол трябва да се спре 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 при спиране приема на цилостазол. В някои случаи на панцитопения и апластична анемия обаче се наблюдава фатален изход.

В допълнение към съобщаването на епизоди на кървене и лесно образуване на кръвонасядания, пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават своевременно за всички други признаци, които също може да показват ранно развитие на кръвна дискразия, като пирексия и възпаление на гърлото. При подозиране за инфекция или други клинични доказателства за кръвна дискразия, трябва да се направи пълна кръвна картина. Приложението на цилостазол трябва да се спре своевременно, ако има клинични или лабораторни доказателства за хематологични нарушения.

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

При едновременно приложение на цилостазол с друго средство, притежаващо потенциал да понижава кръвното налягане, е необходимо повишено внимание поради възможност от възникване на адитивен хипотензивен ефект с рефлексна тахикардия. Вижте също точка 4.8.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

<u>Инхибитори на тромбоцитната агрегация</u>
Цилостазол е инхибитор на фофодиестераза III (PDE III) с антитромботична активност. В клинично проучване при здрави участници цилостазол, прилаган в доза от 150 mg два пъти дневно в продължение на пет дни, не води до удължаване на времето на кървене.

<u>Ацетилсалицилова киселина (АСК)</u>
Краткотрайното (≤ 4 дни) едновременно приложение на ацетилсалицилова киселина (АСК) с цилостазол предполага повишаване от 23-25% на инхибирането на индуцираната от АДФ *ex vivo* тромбоцитна агрегация в сравнение със самостоятелното приложение на АСК.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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, а едновременното приложение с цилостазол не оказва значим допълнителен ефект върху времето на кървене. Препоръчва се особено внимание при едновременното приложение на цилостазол с лекарство, което инхибира тромбоцитната агрегация. Трябва да се обмисли периодичното мониториране на времето на кървене. Лечението с цилостазол е противопоказано при пациенти, които получават две или повече допълнителни антитромботични средства/антикоагуланти (вижте 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 проучване с еднократна доза не се наблюдава инхибиране на метаболизма на варфарина или ефект върху коагулационните параметри (PT, aPTT, време на кървене). Независимо от това се препоръчва особено внимание при пациенти, получаващи цилостазол и антикоагулационно средство, а също така е необходимо често мониториране за намаляване на вероятността от кървене. Лечението с цилостазол е противопоказно при пациенти, които получават две или повече допълнителни антитромботични средства/антикоагуланти (вижте точка 4.3).

Инхибитори на цитохром P450 (CYP) ензима
Цилостазол се метаболизира екстензивно от CYP ензими, по-конкретно от CYP3A4 и CYP2C19 и в по-малка степен от CYP1A2. Дехидро метаболитът, чиято активност е 4-7 пъти по-висока от активността на цилостазол при инхибиране на тромбоцитната агрегация, изглежда се образува основно чрез CYP3A4. 4′-транс-хидрокси метаболитът, с активност една пета от тази на цилостазол, изглежда се образува главно чрез CYP2C19. Следователно, лекарствата, които инхибират CYP3A4 (например някои макролиди, азолни противогъбични средства, протеазни инхибитори) или CYP2C19 (като инхибитори на протонната помпа (PPI)), увеличават общата фармакологична активност и може да притежават потенциал за усилване на нежеланите реакции на цилостазол. Поради това при пациентите с едновременен прием на силни инхибитори на CYP3A4 или CYP2C19 препоръчителната доза е 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%, придружено от 6% увеличаване на AUC на дехиро метаболита и 119% увеличаване на AUC на 4′-транс-хидрокси метаболита. Въз основа на AUC, общата фармакологична активност на цилостазол се увеличава с 34% при едновременно приемане с еритромицин. На базата на тези данни, препоръчителната доза на цилостазол е 50 mg два пъти дневно при наличие на еритромицин и подобни средства (например кларитромицин).

Едновременното приложение на кетоконазол (инхибитор на CYP3A4) и цилостазол води до 117% увеличаване на AUC на цилостазол, придружено от 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, препоръчителната доза на цилостазол е 50 mg два пъти дневно при наличие на кетоконазол и подобни средства (например итраконазол).

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. Въз основа на тези данни, не е необходимо коригирането на дозата.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

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

Субстрати на цитохром P450 ензима
Доказано е, че цилостазол увеличава AUC на ловастатин (чувствителен субстрат за CYP3A4) и неговата бета хидрокси киселина със 70%. Необходимо е особено внимание при едновременното приложение на цилостазол със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (например цизаприд, халофантрин, пимозид, производни на моровато рогче). Препоръчва се особено внимание при едновременното приложение със статини, метаболизирани чрез CYP3A4, например симвастатин, аторвастатин и ловастатин.

Индуктори на цитохром P450 ензима
Ефектът на индукторите на CYP3A4 и CYP2C19 (като карбамазепин, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион) върху фармакокинетиката на цилостазол не е оценен. Теоретично, антитромботичният ефект може да бъде променен и той трябва внимателно да се проследява при едновременното приложение на цилостазол с индуктори на CYP3A4 и CYP2C19. При клинични проучвания тютюнопушенето (което индуцира CYP1A2) намалява пламените концентации на цилостазол с 18%.

Други потенциални взаимодействия
Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на цилостазол с други средства, които имат потенциал да понижават кръвното налягане, поради възможността от възникване на адитивен хипотензивен ефект с рефлекторна тахикардия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Няма достатъчно данни относно употребата на цилостазол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. ТромБай не трябва да се прилага по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене
В проучвания при животни се съобщава за екскреция на цилостазол в кърмата. Не е известно дали цилостазол се екскретира в кърмата при хора. Поради потенциалните вреди и ефекти върху новороденото дете, кърмено от лекувана майка, приложението на ТромБай не се препоръчва в периода на кърмене.

Фертилитет
Цилостазол обратимо нарушава фертилитета при женкси мишки, но не и при други животински видове (вж. точка 5.3). Клиничната значимост е неизвестна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ТромБай може да предизвика замаяност и пациентите трябва да бъдат предупредени да обърнат внимание, преди да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при клинични проучвания са главоболие (> 30%), диария и абнормни изпражнения (при > 15% за всяка от реакциите). Тези реакции обикновено са леки до умерени и понякога се облекчават чрез намаляване на дозата.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при клинични проучвания и в периода след пускането на продукта на пазара, са включени в таблицата по-долу.

Честотите съответстват на:
Много чести (≥ 1/10)
Чести (≥ 1/100 до < 1/10)
Нечести(≥ 1/1 000 до < 1/100)
Редки(≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Много редки (< 1/10 000)
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Честотата на реакциите, наблюдавани през периода след пускане на продукта на пазара, се считат за неизвестни (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Екхимози
	Нечести	Анемия
	Редки	Удължено време на кървене, тромбоцитопения
	С неизвестна честота	Предразположеност към кървене, тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, левкопения, панцитопния, апластична анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Оток (периферен, на лицето), анорексия
	Нечести	Хипергликемия, захарен диабет
Психични нарушения	Нечести	Тревожност
Нарушения на нервната система	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, стенокардия, аритмия, камерни екстрасистоли
	Нечести	Инфаркт на миокарда, предсърдно мъждене, застойна сърдечна недостатъчност, надкамерна тахикардия, камерна тахикардия, синкоп
Съдови нарушения	Нечести	Кръвоизлив в очите, епистаксис, стомашно-чревен кръвоизлив, нелокализиран кръвоизлив, ортостатична хипотония
	С неизвестна честота	Горещи вълни, хипертония, хипотония, мозъчен кръвоизлив, белодробен кръвоизлив, мускулен

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

		кръвоизлив, кръвоизлив в дихателните пътища, подкожен кръвоизлив
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Ринит, фарингит
	Нечести	Диспнея, пневмония, кашлица
	С неизвестна честота	Интерстициална пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, необичайни изпражнения
	Чести	Гадене и повръщане, диспнея, флатуленция, болка в корема
	Нечести	Гастрит
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Хепатит, нарушена чернодробна функция, иктер
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, сърбеж
	Нечести	Екзема, изриване на кожата, синдром на Стивън-Джонсън, токсична епидермална некролиза, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане
	Нечести	Хематурия, полакиурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка в гърба, астения
	Нечести	Студени тръпки, отпадналост
	С неизвестна честота	Пирексия, болка
Изследвания	С неизвестна честота	Повишени нива на пикочната киселина, повишени нива на урея в кръвта, повишени нива на креатинин в кръвта

Наблюдава се повишаване на честотата на палпитациите и периферния оток при комбиниране на цилостазол с други вазодилататори, които предизвикват рефлексна тахикардия, напр. дихидропиридинови блокери на калциевия канал.

Единствената нежелана лекарствена реакция, водеща до прекратяване на лечението при ≥ 3% от пациентите, лекувани с цилостазол, е главоболие. Другите чести причини за прекратяване на лечението включват палпитация и диария (и двете при 1,1%).

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

Рискът от вътреочно кървене може да е по-висок при пациенти с диабет.

При пациенти над 70-годишна възраст се наблюдава повишаване на честотата на диария и палпитации.

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>

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 * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Изпълнителната агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
тел.: + 359 2 890 34 17
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Информацията относно остро предозиране при хора е ограничена. Може да се очаква признаците и симптомите да са тежко главоболие, диария, тахикардия и вероятно сърдечни аритмии.

Пациентите трябва да се наблюдават и да се прилага поддържащо лечение. Стомахът трябва да се изпразни чрез предизвикване на повръщане или стомашен лаваж, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, инхибитори на агрегацията на тромбицитите, с изключение на хепарин. АТС код: B01AC23.

Механизъм на действие
Данните, получени от девет плацебо-контролирани проучвания (при които 1 634 пациенти са приемали цилостазол), показват, че цилостазол подобрява възможността за физически упражнения според оценените промени в Абсолютното клаудикационно разстояние (АКР или максимално разстояние при ходене) и Първичното клаудикационно разстояние (ПКР или разстояние на ходене без болка) при тестване на пътека за бягане. След 24-седмично лечение с цилостазол 100 mg два пъти дневно увеличението на средното АКР варира от 60,4 до 129,1 метра, докато увеличението на средното ПРК е между 47,3 и 93,6 метра.

Мета-анализът, базиран на коригираните средни разлики в деветте проучвания, посочва, че е налице значимо абсолютно общо подобрение от 42 m на максималното разстояние при ходене (АКР) в сравнение с изходните стойности за цилостазол 100 mg два пъти дневно спрямо подобряването, наблюдавано при плацебо. Това съответства на относително подобрение от 100% спрямо плацебо. Този ефект изглежда по-нисък при диабетици, в сравнение с не диабетици.

Фармакодинамични ефекти
Проучванията при животни показват, че цилостазол има вазодилатиращи ефекти и това е доказано в малки проучвания при хора, в които потокът на кръв в областта на глезена е измерен чрез плетизмография с измервател на напрягането. Цилостазол също така инхибира пролиферацията на гладките мускулни клетки при плъхове и човешките гладки мускулни клетки *in vitro*, а освен това инхибира реакцията на освобождаване на тромбоцити от получения от тромбоцити растежен фактор и тромбоцитния фактор 4 (PF 4) при човешки тромбоцити.

Клинична ефикасност и безопасност
Проучванията при хора и животни (*in vivo* и *ex vivo*) показват, че цилостазол предизвиква обратимо инхибиране на тромбоцитната агрегация. Инхибирането е ефикасно срещу множество агреганти (включително хемодинамичен стрес, арахидонова киселина, колаген, АДФ и адреналин), като при хора инхибирането трае до 12 часа и при прекратяване на приложението на цилостазол агрегацията се възстановява до 48-96 часа без наблюдаване на рикошетна хиперагрегация. Ефектите върху циркулиращите плазмени липиди са проучени при пациенти, приемащи цилостазол. След 12 седмици, въз основа на сравнение с плацебо, цилостазол в доза 100 mg два пъти дневно води до намаляване на триглицеридите от 0,33 mmol/L (15%) и увеличение на HDL холестерола от 0,10 mmol/L (10%).

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване във фаза IV за оценка на дългосрочните ефекти на цилостазол с фокус върху смъртността и безопасността. Общо 1 439 пациенти с интермитентно клаудикацио и без сърдечна недостатъчност са лекувани с цилостазол или плацебо за период до три години. По отношение на смъртността, наблюдаваната на 36-ия месец, честота на явлението, оценена по метода на Каплан-Майер, при приемане на изпитваното лекарство със средна продължителност на прием на изпитваното лекарство от 18 месеца 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. Продължителното лечение с цилостазол не поражда притеснения относно безопасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Разпределение
Цилостазол е 95-98% свързан с протеини, главно с албумин. Дехидро метаболитът и 4′-транс-хидрокси метаболитът са съответно 97,4% и 66% свързани с протеини.

Биотрансформация
Няма доказателства, че цилостазол индуцира чернодробните миркозомални ензими.

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

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

Основния път на елиминиране е чрез урината (74%), като останалата част се екскретира чрез изпражненията. С урината не се екскретира измеримо количество непроменен цилостазол, а 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 метаболита. Останалата част се екскретира като метаболити, като никой от тях не надвишава 5% от общото екскретирано количество.

Линейност/нелинейност
При цилостазол и неговите основни циркулиращи метаболити Cmax се увеличава по-малко от пропорционалното при увеличаващи се дози. Независимо от това, AUC за цилостазол и неговите метаболити се увеличава приблизително пропорционално на дозата.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика
Фармакокинетиката на цилостазол и неговите метаболити не се повлиява значимо от възрастта или пола при здрави участници на възраст между 50-80 години.
При участници с тежко бъбречно увреждане свободната фракция на цилостазол е с 27% по-висока и както Cmax, така и AUC са съответно с 29% и 39% по-ниски, отколкото при лица с нормална бъбречна функция. Cmax и AUC на дехидро метаболита са съответно с 41% и 47% по-ниски при участници с тежко бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Cmax и AUC на 4′-транс-хидрокси цилостазол са с 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Няма данни при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, и тъй като цилостазол се метаболизира екстензивно от чернодробни ензими, лекарството не трябва да се прилага 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 деградацията на цикличния АМФ, което води до увеличаване на цАМФ в различни тъкани, включително тромбоцитите и кръвоносните съдове. Както и при други положителни инотропни и вазодилататорни средства, цилостазол предизвиква сърдечносъдови лезии при кучета. Такива лезии не се наблюдават при плъхове или маймуни и се считат за специфични за вида. Изследванията на QTc при кучета и маймуни не показва удължаване след прилагане на цилостазол или неговите метаболити.

Проучванията за мутагенност са отрицателни при бактериални генни мутации, репарация на бактериална ДНК, клетъчни генни мутации при бозайници и *in vivo* хромозомни аберации в костния мозък при мишки. При *in vitro* тестове с клетки от яйчник на китайски хамстер цилостазол продуцира слабо, но значимо повишаване на хромозомните аберации. Не се наблюдават необичайни неопластични изходи при двугодишни проучвания за канцерогенността при плъхове с перорални (с храната) дози до 500 mg/kg дневно, както и при мишки с дози до 1000 mg/kg дневно.

При плъхове, получавали лекарствения продукт по време на бременност, теглото на фетуса е намалено. Освен това се наблюдава увеличаване на фетусите с външни, висцерални и скелетни аномалии при високи нива на дозите. При по-ниски нива на дозите се наблюдава забавяне на осификацията. Експозицията в късните етапи на бременността води до увеличаване на честотата на мъртвородените и с по-ниско тегло на потомството. При зайци се наблюдава увеличена честота на забавяне на осификацията на стернума.

Цилостазол инхибира съзряването на ооцитите при мишки *in vitro* и причинява обратимо нарушение на фертилитета при женските плъхове. Значението за хората е неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Кармелоза калций
Хипромелоза 5/6 cP
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт на изисква специални условия на съхранение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка PVC/Aluminium.
Всяка опаковка съдържа 20, 28, 30, 40 или 60 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства" АД
бул." Г. М. Димитров" № 1
гр. София 1172, България
тел.: 02/962 54 54
факс: 02/960 37 03
имейл: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20210365

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

Дата на първо разрешаване: 08.12.2021
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

05/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *