

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stepcil, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 100 mg cylostazolu (*Cilostazol*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Biała, okrągła tabletki z linią podziału z jednej strony.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w celu uzyskania poprawy w zakresie maksymalnego dystansu marszu bez wystąpienia bólu u pacjentów z chromaniem przestankowym, u których nie stwierdza się obecności bólu w trakcie spoczynku ani dowodów martwicy tkanek obwodowych (II stadium choroby tętnic obwodowych wg Fontaine'a).

Produkt leczniczy jest lekiem drugiego wyboru dla pacjentów, u których modyfikacje stylu życia (w tym zaprzestanie palenia i [nadzorowane] programy ćwiczeń) i inne odpowiednie interwencje nie złagodziły w wystarczającym stopniu objawów chromania przestankowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka cylostazolu to 100 mg dwa razy na dobę. Produkt leczniczy należy zażywać 30 minut przed śniadaniem i kolacją. Wykazano, że przyjmowanie cylostazolu z posiłkiem zwiększa maksymalne stężenia cylostazolu w osoczu (C_{max}), co może wiązać się z większą częstością występowania reakcji niepożądanych.

Leczenie cylostazolem powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w terapii chromania przestankowego (patrz też punkt 4.4).

Lekarz powinien ponownie zbadać pacjenta po 3 miesiącach leczenia w celu ewentualnego przerwania leczenia cylostazolem, jeżeli nie obserwuje odpowiedniego efektu terapii lub złagodzenia objawów. Pacjenci leczeni cylostazolem powinni kontynuować modyfikację stylu życia (przerwanie palenia tytoniu i ćwiczenia) oraz interwencje farmakologiczne (takie jak leczenie zmniejszające stężenie lipidów i przeciwplatek), aby zmniejszyć ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Cylostazol nie zastępuje takich metod terapeutycznych.

U pacjentów otrzymujących leki silnie hamujące CYP3A4, na przykład niektóre antybiotyki makrolidowe, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, inhibitory proteaz lub leki silnie hamujące CYP2C19, na przykład omeprazol (patrz punkty 4.4 i 4.5), zaleca się zmniejszenie dawki do 50 mg dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Nie istnieją szczególne wymagania w zakresie dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z klirens kreatyniny >25 ml/min. Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów z klirens kreatyniny ≤ 25 ml/min.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodną postacią choroby wątroby. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby. Cylostazol jest w znacznym stopniu metabolizowany przez enzymy wątrobowe, dlatego jego stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cylostazol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność nerek: klirens kreatyniny ≤ 25 ml/min.
- Umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby.
- Zastoinowa niewydolność serca.
- Cięża.
- Pacjenci ze stwierdzoną skłonnością do krwawień (np. aktywne wrzody trawienne, niedawno przeżyty [w ciągu 6 miesięcy] udar krwotoczny, proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, niedostatecznie opanowane nadciśnienie tętnicze).
- Pacjenci z częstoskurczem komorowym, migotaniem komór lub wielogniskową ekstrasystolią komorową w wywiadzie, bez względu na to, czy są odpowiednio leczeni, oraz pacjenci z wydłużeniem odstępu QTc.
- Pacjenci z ciężką tachyarytmią w wywiadzie.
- Pacjenci jednocześnie otrzymujący co najmniej 2 dodatkowe leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe (np. kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, heparyna, warfaryna, acenokumarol, dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban).
- Pacjenci z niestabilną dusznicą bolesną, po przebyciu zawału mięśnia sercowego w ostatnich 6 miesiącach lub interwencji w obrębie naczyń wieńcowych w ostatnich 6 miesiącach.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy starannie rozważyć zasadność leczenia cylostazolem w porównaniu z innymi metodami leczenia, takimi jak rewaskularyzacja.

Z uwagi na mechanizm działania, cylostazol może wywołać tachykardię, kołatania serca, tachyarytmię i (lub) hipotensję. Częstotliwość rytmu serca zwiększa się przy leczeniu cylostazolem o około 5 do 7/min; u pacjentów z grupy ryzyka może to wywołać dusznicę bolesną.

Pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka poważnych działań niepożądanych ze strony serca wskutek przyspieszenia rytmu serca, np. ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, należy starannie monitorować w trakcie leczenia cylostazolem. Natomiast stosowanie cylostazolu jest przeciwwskazane u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną lub zawałem serca/interwencją na naczyniach wieńcowych w ostatnich 6 miesiącach lub po przebyciu ciężkiej tachyarytmii (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność zlecając cylostazol pacjentom z dodatkowymi skurczami pochodzenia przedsionkowego lub komorowego i pacjentom z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków.

Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania każdego epizodu krwawienia lub skłonności do powstawania sińców w trakcie leczenia. W razie wystąpienia krwawienia do siatkówki należy przerwać podawanie cylostazolu. Dodatkowe informacje dotyczące ryzyka krwawień są przedstawione w punktach 4.3 oraz 4.5.

Z uwagi na działanie hamujące agregację płytek przez cylostazol, możliwe jest wystąpienie podwyższonego ryzyka krwawienia podczas zabiegu chirurgicznego (w tym niewielkich zabiegów inwazyjnych, takich jak ekstrakcja zęba). Jeśli pacjent ma zostać poddany planowanemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatek nie jest konieczne, cylostazol należy odstawić 5 dni przed zabiegiem.

Rzadko lub bardzo rzadko zgłaszano nieprawidłowości hematologiczne, w tym małopłytkowość, leukopenię, agranulocytozę, pancytopenię i niedokrwistość aplastyczną (patrz punkt 4.8). Stan większości pacjentów powracał do normy po odstawieniu cylostazolu. Jednakże w niektórych przypadkach pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna były przyczyną zgonu.

Poza zgłaszaniem epizodów krwawień i skłonności do powstawania sińców, pacjentów należy poinformować o konieczności bezzwłocznego zgłaszania wszelkich innych objawów przedmiotowych, które mogłyby również sugerować wczesny etap nieprawidłowości krwi, takich jak gorączka i ból gardła. W przypadku podejrzenia zakażenia lub obecności innych dowodów klinicznych nieprawidłowości krwi należy wykonać pełną morfologię krwi. Stosowanie cylostazolu należy bezzwłocznie przerwać, jeśli istnieją kliniczne lub laboratoryjne dowody nieprawidłowości hematologicznych.

U pacjentów otrzymujących silne inhibitory cytochromów CYP3A4 i CYP2C19 wykazano zwiększone stężenie cylostazolu w osoczu. W takich przypadkach zaleca się cylostazol w dawce 50 mg dwa razy na dobę (więcej informacji przedstawiono w punkcie 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cylostazolu z dowolnym innym lekiem, który może obniżać ciśnienia krwi, z uwagi na możliwość wystąpienia dodatkowego efektu hipotensyjnego z odruchową tachykardią. Patrz również punkt 4.8.

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu cylostazolu z dowolnymi innymi lekami hamującymi agregację płytek. Patrz punkt 4.3 i 4.5.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki hamujące agregację płytek

Cylostazol jest inhibitorem fosfodiesterazy III o działaniu przeciwplatekowym. W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych osób cylostazol podawany w dawce 150 mg dwa razy na dobę przez pięć dni nie spowodował wydłużenia czasu krwawienia.

Kwas acetylosalicylowy (ASA)

Krótkotrwałe (≤ 4 dni) jednoczesne podawanie ASA i cylostazolu sugerowało zwiększenie o 23-25% hamowania wywołanej przez ADP agregacji płytek *ex vivo* w porównaniu z samym ASA.

Nie stwierdzono wyraźnych trendów w kierunku większej częstości występowania krwotocznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących cylostazol i ASA w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo i równorzędne dawki ASA.

Klopidogrel i inne leki przeciwplatekowe

Jednoczesne stosowanie cylostazolu i klopidogrelu nie miało żadnego wpływu na liczbę płytek krwi, czas protrombinowy (PT) ani czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). U wszystkich zdrowych uczestników badania stwierdzono wydłużenie czasu krwawienia przy monoterapii klopidogrelem, a jednoczesne podawanie z cylostazolem nie miało znaczącego dodatkowego wpływu na czas krwawienia. Zaleca się ostrożność przy równoległym stosowaniu cylostazolu z dowolnym

lekiem hamującym agregację płytek. Należy rozważyć okresowe monitorowanie czasu krwawienia. Leczenie cylostazolem jest przeciwwskazane u pacjentów jednocześnie otrzymujących co najmniej 2 dodatkowe leki przeciwplatek lub przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.3). W badaniu CASTLE obserwowano zwiększoną częstość krwotoków w trakcie jednoczesnego leczenia kłopidogrelem, ASA i cylostazolem.

Doustne leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna

W badaniu klinicznym z podaniem pojedynczej dawki nie zaobserwowano hamowania metabolizmu warfaryny ani wpływu na parametry krzepliwości (PT, APTT, czas krwawienia). Niemniej jednak zaleca się ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie cylostazol i dowolny inny lek przeciwzakrzepowy. W celu ograniczenia możliwości krwawienia wymagane jest częste monitorowanie.

Leczenie cylostazolem jest przeciwwskazane u pacjentów jednocześnie otrzymujących co najmniej 2 dodatkowe leki przeciwplatek lub przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.3).

Inhibitory enzymów cytochromu P-450 (CYP)

Cylostazol jest w znacznym stopniu metabolizowany przez enzymy CYP, szczególnie CYP3A4 i CYP2C19, a w mniejszym stopniu przez CYP1A2. Wydaje się, że dehydrometabolit, który wykazuje się 4- do 7-krotnie większą siłą działania niż cylostazol w zakresie hamowania agregacji płytek, powstaje głównie w wyniku działania enzymu CYP3A4. Wydaje się, że 4'-trans-hydroksymetabolit, wykazujący się jedną piątą siły działania cylostazolu, powstaje głównie za pośrednictwem enzymu CYP2C19. Z tego względu leki hamujące enzymy CYP3A4 (np. niektóre makrolidy, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteaz) lub CYP2C19 (takie jak inhibitory pompy protonowej, IPP) zwiększają całkowitą aktywność farmakologiczną i potencjalnie mogą nasilać niepożądane działania cylostazolu. Z tego powodu, u pacjentów jednocześnie otrzymujących silne inhibitory CYP3A4 lub CYP2C19 zaleca się dawkę 50 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Podanie cylostazolu z erytromycyną (inhibitor CYP3A4) prowadziło do zwiększenia AUC cylostazolu o 72%, czemu towarzyszyło zwiększenie o 6% wartości AUC dehydrometabolitu i zwiększenie o 119% AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu.

Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego łącznie z erytromycyną zwiększa się o 34%. Na podstawie tych danych, w przypadku jednoczesnego leczenia erytromycyną i podobnymi lekami (np. klarytromycyna), zaleca się stosowanie cylostazolu w dawce 50 mg dwa razy na dobę.

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) i cylostazolu prowadziło do wzrostu o 117% wartości AUC cylostazolu, czemu towarzyszyło zmniejszenie o 15% AUC dehydrometabolitu i zwiększenie o 87% wartości AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu. Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego łącznie z ketokonazolem zwiększa się o 35%. Na podstawie tych danych, w przypadku jednoczesnego leczenia ketokonazolem i podobnymi lekami (np. itraconazol), zaleca się stosowanie cylostazolu w dawce 50 mg dwa razy na dobę.

Podawanie cylostazolu z diltiazemem (słaby inhibitor CYP3A4) prowadziło do wzrostu AUC cylostazolu o 44%, czemu towarzyszyło zwiększenie o 4% AUC dehydrometabolitu i zwiększenie o 43% wartości AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu. Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego łącznie z diltiazemem zwiększa się o 19%. Zgodnie z tymi danymi nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Podanie pojedynczej dawki 100 mg cylostazolu z 240 ml soku grejpfrutowego (inhibitor enzymu jelitowego CYP3A4) nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę cylostazolu. Zgodnie z tymi danymi nie ma konieczności modyfikacji dawki. Możliwe jest jednak, że większe ilości soku grejpfrutowego będą miały klinicznie istotny wpływ na cylostazol.

Podanie cylostazolu z omeprazolem (inhibitor CYP2C19) zwiększyło AUC cylostazolu o 22%, czemu towarzyszyło wzrost o 68% wartości AUC dehydrometabolitu i zmniejszenie o 36% wartości AUC

4'-trans-hydroksymetabolitu. Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego łącznie z omeprazolem zwiększa się o 47%. Na podstawie tych danych, w przypadku jednoczesnego leczenia omeprazolem, zaleca się stosowanie cylostazolu w dawce 50 mg dwa razy na dobę.

Substraty układu enzymów cytochromu P-450

Wykazano, że cylostazol zwiększa AUC lowastatyny (czuły substrat dla CYP3A4) i jej β -hydroksykwasu o 70%. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania cylostazolu z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cisapryd, halofantryna, pimozyd, pochodne sporyszu). Zalecana jest ostrożność w przypadku równoległego stosowania statyn metabolizowanych przez CYP3A4, na przykład symwastatyny, atorwastatyny i lowastatyny.

Induktory układu enzymów cytochromu P-450

Nie oceniono wpływu induktorów CYP3A4 i CYP2C19 (takich jak karbamazepina, fenytoina, rifampicyna i dziurawiec) na farmakokinetykę cylostazolu. Teoretycznie może nastąpić zmiana działania przeciwpłytkowego, dlatego konieczne jest ściśle monitorowanie podczas równoległego stosowania cylostazolu z induktorami CYP3A4 i CYP2C19.

W badaniach klinicznych palenie tytoniu (które indukuje CYP1A2) zmniejszało stężenie cylostazolu w osoczu krwi o 18%.

Inne potencjalne interakcje

Zaleca się ostrożność podczas stosowania cylostazolu z jakimkolwiek innym lekiem, który może obniżyć ciśnienie tętnicze z uwagi na ryzyko addytywnego działania hipotensyjnego z odruchową tachykardią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Cylostazol w sposób odwracalny wpływał na płodność samic myszy, ale nie wpływał na płodność u żadnych innych gatunków zwierząt (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne takiego działania jest nieznane.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cylostazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego nie wolno stosować w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach donoszono o przenikaniu cylostazolu do mleka. Nie wiadomo, czy cylostazol przenika do pokarmu kobiecego. Z uwagi na potencjalne szkodliwe działanie u nowonarodzonego dziecka karmionego piersią przez matkę poddawaną leczeniu, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Stepcil może wywoływać zawroty głowy, dlatego pacjentów należy poinformować o konieczności zachowania ostrożności przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdu lub obsłudze maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były bóle głowy (u >30% pacjentów), biegunka i nieprawidłowe stolce (każdy z objawów u >15% pacjentów). Reakcje te zwykle miały nasilenie łagodne do umiarkowanego; niekiedy ulegały ograniczeniu po zmniejszeniu dawki.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu są przedstawione w tabeli poniżej.

Częstości ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość działań zaobserwowanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu uważa się za nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Wybroczyny
	Niezbyt często	Niedokrwistość
	Rzadko	Wydłużony czas krwawienia, trombocytoza
	Częstość nieznana	Skłonność do krwawień, małopłytkowość, granulocytopenia, agranulocytoza, leukopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Obrzęk (obwodowy, twarzy), brak łaknienia
	Niezbyt często	Hiperglikemia, cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Bezsennność, koszmary senne
	Częstość nieznana	Niedowład, niedoczulica
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca, tachykardia, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, dodatkowe skurcze komorowe
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia nadkomorowa, tachykardia komorowa, omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Krwotok do oka, krwawienie z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok nieokreślony, niedociśnienie ortostatyczne
	Częstość nieznana	Uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, krwotok mózgowy, krwotok płucny, krwotok do mięśni, krwotok w układzie oddechowym, krwotok podskórny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła
	Niezbyt często	Duszność, zapalenie płuc, kaszel
	Częstość nieznana	Śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nieprawidłowe stolce

	Często	Nudności i wymioty, niestrawność, wzdęcia, ból brzucha
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd
	Częstość nieznana	Wyprysk, wykwity skórne, zespół Stevensa – Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Niezbyt często	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
	Częstość nieznana	Obecność krwi w moczu, częstomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w klatce piersiowej, astenia
	Niezbyt często	Dreszcze, złe samopoczucie
	Częstość nieznana	Gorączka, ból
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Wzrost częstości występowania kołatania serca i obrzęku obwodowego zaobserwowano po połączeniu cylostazolu z innymi lekami rozszerzającymi naczynia, które wywołują odruchową tachykardię, np. dihidropirydynowe blokery kanału wapniowego.

Jedynym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia u $\geq 3\%$ pacjentów leczonych cylostazolem był ból głowy. Inne częste przyczyny odstawienia leku obejmowały kołatanie serca i biegunkę (oba objawy u 1,1%).

Cylostazol *per se* może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, a ryzyko to może nasilać równoległe stosowanie z innym lekiem o takim potencjale działania.

Ryzyko krwawienia do gałki ocznej może być większe u pacjentów z cukrzycą.

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat obserwowano zwiększenie częstości występowania biegunki i kołatania serca.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące ostrego przedawkowania u ludzi są ograniczone. Można spodziewać się takich objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak silne bóle głowy, biegunka, tachykardia i zaburzenia rytmu serca.

Należy obserwować stan pacjentów i zastosować leczenie podtrzymujące. Należy opróżnić żołądek, wywołując wymioty lub wykonując płukanie żołądka, odpowiednio do sytuacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi z wyłączeniem heparyny.

Kod ATC: B 01 AC 23

Na podstawie danych uzyskanych w 9 badaniach z kontrolą placebo (w których cylostazol otrzymało 1634 pacjentów) wykazano, że cylostazol przynosi poprawę w zakresie zdolności wysiłkowej, ocenianej w oparciu o zmiany bezwzględnego dystansu chromania (ACD, czyli maksymalny odcinek marszu) oraz początkowego dystansu chromania (ICD, czyli odległość, którą pacjent jest w stanie przejść bez wystąpienia bólu) w badaniu na bieżni. Po 24 tygodniach leczenia cylostazol w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększał średnią wartość ACD w zakresie od 60,4 do 129,1 metra, a średni przyrost wartości ICD wahał się od 47,3 do 93,6 metra.

Metaanaliza w oparciu o ważoną różnicę średnich z 9 badań wskazała, że nastąpiła znacząca bezwzględna ogólna poprawa od początku badania o 42 m w zakresie maksymalnego odcinka marszu (ACD) dla cylostazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę w porównaniu z poprawą obserwowaną dla placebo. Odpowiada to względnej poprawie o 100% w stosunku do placebo. Działanie to wydawało się mniejsze u chorych na cukrzycę w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że cylostazol ma działanie rozszerzające naczynia, co wykazano w niewielkich badaniach na ludziach, w których mierzono przepływ krwi w obrębie stawów skokowych za pomocą pletyzmografii tensometrycznej. Cylostazol hamuje również *in vitro* proliferację komórek mięśni gładkich u szczurów i komórek mięśni gładkich u ludzi oraz hamuje reakcję uwalniania z płytek krwi czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego i PF-4 w płytkach krwi ludzkiej.

Badania na zwierzętach i ludziach (*in vivo* oraz *ex vivo*) wykazały, że cylostazol wywołuje odwracalne hamowanie agregacji płytek krwi. Działanie hamujące jest skuteczne w odniesieniu do szeregu czynników wywołujących agregację (w tym naprężenie ścinające, kwas arachidonowy, kolagen, ADP i adrenalina); u ludzi hamowanie utrzymuje się do 12 godzin, a po przerwaniu podawania cylostazolu przywrócenie agregacji następowało w ciągu 48-96 godzin, bez nadmiernej skłonności do agregacji „z odbicia”. Wpływ na lipidy w krążącym osoczu krwi zbadano u pacjentów otrzymujących cylostazol. Po 12 tygodniach cylostazol w dawce 100 mg dwa razy na dobę spowodował w porównaniu z placebo zmniejszenie stężenia trójglicerydów o 0,33 mmol/l (15%) i zwiększenie stężenia cholesterolu HDL o 0,10 mmol/l (10%).

Przeprowadzono randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie fazy IV z kontrolą placebo w celu oceny długofalowego wpływu cylostazolu, ze zwróceniem szczególnej uwagi na śmiertelność i bezpieczeństwo stosowania. Cylostazol lub placebo przez okres do trzech lat otrzymywało ogółem 1439 chorych z chromaniem przestankowym i bez niewydolności serca. W odniesieniu do śmiertelności zaobserwowany 36-miesięczny wskaźnik zdarzeń Kaplana-Meiera dla zgonów podczas stosowania badanego produktu leczniczego, przy medianie czasu stosowania badanego produktu leczniczego 18 miesięcy, wynosił 5,6% (95% przedział ufności 2,8% do 8,4%) dla cylostazolu i 6,8% (95% przedział ufności 1,9% do 11,5%) dla placebo. Długotrwałe leczenie cylostazolem nie wzbudzało wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu wielu dawek cylostazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych stan stacjonarny osiągnano w ciągu 4 dni.

Stężenie C_{max} cylostazolu i jego głównych krążących metabolitów wzrastało mniej niż proporcjonalnie wraz ze zwiększaniem dawek. Natomiast AUC dla cylostazolu i jego metabolitów zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie wraz ze wzrostem dawki.

Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji cylostazolu wynosi 10,5 godziny. Produkt leczniczy ma dwa istotne metabolity: dehydrocylostazol i 4'-trans-hydroksycylostazol, przy czym oba mają podobne obserwowane okresy półtrwania. Dehydrometabolit wykazuje 4- do 7-krotnie silniejszą aktywność w zakresie przeciwdziałania agregacji płytek niż związek macierzysty, a 4'-trans-hydroksymetabolit jedną piątą aktywności. Stężenia dehydrometabolitu i 4'-trans-hydroksymetabolitu w osoczu krwi (mierzone w oparciu o AUC) wynoszą odpowiednio ~41% i ~12% stężeń cylostazolu.

Cylostazol jest eliminowany głównie poprzez metabolizm i późniejsze wydalanie metabolitów w moczu. Główne izoenzymy biorące udział w jego metabolizmie to cytochrom P-450 CYP3A4, w mniejszym stopniu CYP2C19, a w jeszcze mniejszym stopniu CYP1A2.

Cylostazol jest eliminowany głównie z moczem (74%), a pozostała część z kałem. Nie udało się wykryć niezmiennego cylostazolu w moczu, a mniej niż 2% dawki jest wydalane w postaci metabolitu – dehydrocylostazolu. Około 30% dawki jest wydalane w moczu w postaci 4'-trans-hydroksymetabolitu. Pozostała część jest wydalana w formie metabolitów, z których żaden nie przekracza 5% całkowitej wydalanej ilości.

Cylostazol wiąże się w 95-98% z białkami, głównie z albuminami. Dehydrometabolit i 4'-trans-hydroksymetabolit wiążą się z białkami odpowiednio w 97,4% i 66%.

Brak jest dowodów, że cylostazol powoduje indukcję wątrobowych enzymów mikrosomalnych.

Wiek i płeć nie wpływała znacząco na farmakokinetykę cylostazolu i jego metabolitów u zdrowych osób w wieku od 50 do 80 lat.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wolna frakcja cylostazolu była o 27% wyższa, a wartości C_{max} i AUC odpowiednio o 29% i 39% niższe niż u osób z prawidłową czynnością nerek. Wartości C_{max} i AUC dehydrometabolitu były odpowiednio o 41% i 47% mniejsze u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Wartości C_{max} i AUC 4'-trans-hydroksycylostazolu były odpowiednio o 173% i 209% wyższe u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Produktu nie wolno podawać pacjentom z klirensiem kreatyniny <25 ml/min (patrz punkt 4.3).

Brak jest danych od pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, ale z uwagi na fakt, że cylostazol jest w znacznym stopniu metabolizowany przez enzymy wątrobowe, nie wolno go stosować w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cylostazol i kilka jego metabolitów to inhibitory fosfodiesterazy III, które tłumią rozkład cyklicznego AMP, prowadząc do zwiększenia cAMP w różnych tkankach, w tym płytkach krwi i naczyniach krwionośnych. Podobnie jak w przypadku innych leków działających inotropowo dodatnio i rozszerzających naczynia, cylostazol powodował powstawanie sercowo-naczyniowych zmian chorobowych u psów. Takich zmian nie zaobserwowano u szczurów lub małp i uważa się je za gatunkowo swoiste. Badania u psów i małp nie wykazały wydłużenia odstępu QTc po podaniu cylostazolu lub jego metabolitów.

Badania dotyczące mutagenności przyniosły wyniki ujemne w zakresie mutacji genów bakterii, naprawy DNA bakterii, mutacji genów w komórkach ssaków i aberracji chromosomalnych w mysim szpiku kostnym *in vivo*. W badaniach *in vitro* komórek jajników chomików chińskich cylostazol

powodował słaby, ale znaczący wzrost częstości aberracji chromosomalnych. Nie zaobserwowano żadnych nietypowych wyników w zakresie nowotworów w dwuletnich badaniach dotyczących rakotwórczości u szczurów przy doustnych (w diecie) dawkach do 500 mg/kg mc./dobę i u myszy w dawkach do 1000 mg/kg mc./dobę.

U szczurów otrzymujących produkt w trakcie ciąży następował spadek masy płodu. Ponadto odnotowano zwiększenie liczby płodów z nieprawidłowościami zewnętrznymi, trzewnymi i szkieletowymi przy dużych poziomach dawek. Przy mniejszych dawkach zaobserwowano opóźnienie kostnienia. Ekspozycja w późnym okresie ciąży prowadziła do wzrostu częstości obumarcia płodu i mniejszej masy potomstwa. U szczurów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania opóźnienia kostnienia mostka.

Cylostazol hamował dojrzewanie komórek jajowych u myszy in vitro i u samic myszy powodował przemijające zaburzenia płodności. Nie obserwowano wpływu na płodność u szczurów ani u ssaków naczelnych. Znaczenie dla ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Karmeloza wapniowa
Hypromeloza 5/6 cP
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania po: 56, 100, 112 lub 120 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o. o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
tel. (42) 22-53-100
aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 23054

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2016 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**