

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CILOZEK, 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

Białe lub białawe tabletki, okrągłe, płaskie tabletki średnicy 8 mm, z napisem „100” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cilozek 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 bólu spoczynkowego ani nie ma objawów martwicy tkanek obwodowych (II stopień choroby tętnic obwodowych wg Fontaine'a).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka cylostazolu wynosi 100 mg dwa razy na dobę. Cylostazol należy przyjmować 30 minut przed śniadaniem oraz 30 minut przed wieczornym posiłkiem. Wykazano, że przyjmowanie cylostazolu z posiłkiem zwiększa maksymalne stężenie cylostazolu w osoczu (C_{max}), co może powodować większą częstość działań niepożądanych.

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

Sposób podawania

Lekarz powinien ponownie ocenić stan pacjenta po 3 miesiącach leczenia, aby w razie niedostatecznej skuteczności terapii lub braku złagodzenia objawów przerwać stosowanie cylostazolu.

Pacjenci otrzymujący cylostazol powinni kontynuować modyfikację stylu życia (przerwanie palenia tytoniu i ćwiczenia) oraz leczenie farmakologiczne (tj. leczenie zmniejszające stężenie lipidów i przeciwplatek) w celu zmniejszenia ryzyka 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 proteazy lub leki silnie hamujące aktywność CYP2C19 na przykład omeprazol zaleca się zmniejszenie dawki do 50 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma szczególnych wymagań dotyczących dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności cylostazolu u dzieci.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny >25 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna. Stosowanie cylostazolu u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤ 25 ml/min jest przeciwwskazane.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekką chorobą wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna. Brak danych dotyczących stosowania cylostazolu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Cylostazol podlega w znacznym stopniu metabolizmowi przez enzymy wątrobowe, dlatego jego stosowanie u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek: klirens kreatyniny ≤ 25 ml/min.
- Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Zastoinowa niewydolność serca.
- Ciąża.
- Stwierdzona skłonność do krwawień (np. czynne wrzody trawienne, niedawno przebyty (w ciągu 6 miesięcy) udar krwotoczny, proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, niedostatecznie kontrolowane nadciśnienie tętnicze).
- Częstoskurcz komorowy, migotanie komór lub wieloogniskowa ekstrasystolia komorowa w wywiadzie (bez względu na to, czy są/były odpowiednio leczone) oraz wydłużony odstęp QTc.
- Ciężka tachyarytmia w wywiadzie.
- Jednoczesne stosowanie 2 lub więcej dodatkowych leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwzakrzepowych (tj. kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, heparyna, warfaryna, acenokumarol, dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban).
- Niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego przebyty w ostatnich 6 miesiącach lub interwencja 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.

Ze względu na mechanizm działania, cylostazol może wywołać tachykardię, kołatania serca, tachyarytmię i (lub) niedociśnienie tętnicze. Przyspieszenie rytmu serca podczas leczenia cylostazolem wynosi około 5 do 7 uderzeń/min, co u pacjentów z grupy ryzyka może wywołać dławicę piersiową.

Podczas leczenia cylostazolem należy ściśle kontrolować stan pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka ciężkich sercowych działań niepożądanych spowodowanych przyspieszeniem rytmu serca, np. ze stabilną chorobą niedokrwienną serca. Stosowanie cylostazolu u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem serca i (lub) interwencją na naczyniach wieńcowych w ostatnich 6 miesiącach, bądź z ciężką tachyarytmią w wywiadzie, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania cylostazolu 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 łatwego powstawania siniaków podczas leczenia. Jeśli wystąpi krwawienie do siatkówki, stosowanie cylostazolu należy przerwać. Dalsze informacje dotyczące ryzyka krwawień znajdują się w punktach 4.3 oraz 4.5.

Ponieważ cylostazol hamuje agregację płytek, możliwe jest zwiększenie 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.

Istnieją rzadkie lub bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu nieprawidłowości hematologicznych, w tym małopłytkowości, leukopenii, agranulocytozy, pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów zmiany ustępowały po odstawieniu cylostazolu. W niektórych jednak przypadkach pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna były przyczyną zgonu.

Poza zgłaszaniem epizodów krwawień i skłonności do powstawania siniaków, pacjentów należy poinformować o konieczności bezzwłocznego zgłaszania wszelkich innych objawów, które mogłyby również wskazywać na wczesny etap nieprawidłowości krwi, takich jak gorączka i ból gardła. W razie podejrzenia zakażenia lub obecności jakiegokolwiek innego dowodu klinicznego nieprawidłowości krwi, należy wykonać pełną morfologię krwi. W wypadku stwierdzenia klinicznych lub laboratoryjnych dowodów nieprawidłowości hematologicznych, stosowanie cylostazolu należy niezwłocznie przerwać.

Wykazano, że stężenie cylostazolu w osoczu u pacjentów otrzymujących silne inhibitory izoenzymów CYP3A4 i CYP2C19 zwiększa się. W takich przypadkach zaleca się podawanie cylostazolu w dawce 50 mg dwa razy na dobę (dalsze informacje, patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cylostazolu z jakimkolwiek produktem leczniczym, który może zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi ze względu na możliwość addycyjnego działania hipotensyjnego z odruchowym częstoskurczem. Patrz również punkt 4.8.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cylostazolu z innymi produktami leczniczymi hamującymi agregację płytek. Patrz punkty 4.3 i 4.5.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory agregacji 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 wydłużał czasu krwawienia.

Kwas acetylosalicylowy (ASA)

Krótkotrwałe (≤ 4 dni) jednoczesne podawanie ASA i cylostazolu wskazywało na 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 krwotocznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących cylostazol i ASA w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo i równoważne dawki ASA.

Kłopidogrel i inne leki przeciwplatekowe

Jednoczesne stosowanie cylostazolu i kłopidogrelu nie miało żadnego wpływu na liczbę płytek krwi, czas protrombinowy (PT) ani na czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). U wszystkich zdrowych uczestników badania stwierdzono wydłużenie czasu krwawienia podczas monoterapii kłopidogrelem, a jednoczesne podawanie z cylostazolem nie wpływało znacząco dodatkowo na czas krwawienia. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cylostazolu z jakimkolwiek lekiem hamującym agregację płytek. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie czasu krwawienia. Stosowanie cylostazolu jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących co najmniej dwa dodatkowe leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.3).

W badaniu CASTLE obserwowano częstsze występowanie krwotoków podczas jednoczesnego stosowania kłopidogrelu, ASA i cylostazolu.

Doustne leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna

W badaniu klinicznym z podaniem pojedynczej dawki nie obserwowano hamowania metabolizmu warfaryny ani wpływu na wskaźniki krzepliwości (PT, aPTT, czas krwawienia). Jednak zaleca się ostrożność u pacjentów otrzymujących zarówno cylostazol, jak i dowolny lek przeciwzakrzepowy, a w celu ograniczenia możliwości krwawienia konieczne jest częste kontrolowanie.

Leczenie cylostazolem jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy otrzymują co najmniej dwa dodatkowe leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.3).

Inhibitory enzymów cytochromu P-450 (CYP)

Cylostazol jest w znacznym stopniu metabolizowany przez enzymy CYP, zwłaszcza CYP3A4 i CYP2C19 oraz w mniejszym stopniu przez CYP1A2. Wydaje się, że dehydrometabolit, który hamuje agregację płytek od 4 do 7 razy silniej niż cylostazol, powstaje głównie w wyniku działania izoenzymu CYP3A4. Wydaje się, że 4'-trans-hydroksymetabolit o sile działania stanowiącej jedną piątą siły działania cylostazolu, powstaje głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Z tego względu produkty lecznicze hamujące aktywność izoenzymów CYP3A4 (np. niektóre makrolidy, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteaz) lub CYP2C19 (tj. inhibitory pompy protonowej) zwiększają całkowitą aktywność farmakologiczną i mogą nasilać niepożądane działania cylostazolu. Dlatego u pacjentów otrzymujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 lub CYP2C19 zalecana dawka wynosi 50 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Podanie cylostazolu z erytromycyną (inhibitor CYP3A4) powodowało zwiększenie wartości AUC cylostazolu o 72% ze zwiększeniem wartości AUC dehydrometabolitu o 6% i 4'-transhydroksymetabolitu o 119%.

Wartość AUC wskazuje, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego razem z erytromycyną zwiększa się o 34%. Na podstawie tych danych zalecana dawka cylostazolu podczas jednoczesnego leczenia z erytromycyną i podobnymi lekami (np. klarytromycyną) wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) i cylostazolu powodowało zwiększenie wartości AUC cylostazolu o 117% ze zmniejszeniem wartości AUC dehydrometabolitu o 15% oraz zwiększeniem AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu o 87%. Wartość AUC wskazuje, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego razem z ketokonazolem zwiększa się o 35%. Na podstawie tych danych zalecana dawka cylostazolu podczas jednoczesnego leczenia z ketokonazolem i podobnymi lekami (np. itrakonazolem) wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

Podawanie cylostazolu z diltiazemem (słaby inhibitor CYP3A4) powodowało zwiększenie wartości AUC cylostazolu o 44%, ze zwiększeniem wartości AUC dehydrometabolitu o 4% i zwiększeniem AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu o 43%. Wartość AUC wskazuje, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego razem z diltiazemem zwiększa się o 19%. Zgodnie z tymi danymi modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Podanie pojedynczej dawki 100 mg cylostazolu z 240 ml soku grejpfrutowego (inhibitor izoenzymu jelitowego CYP3A4) nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę cylostazolu. Zgodnie z tymi danymi modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednak istnieje możliwość klinicznie istotnego wpływu większych ilości soku grejpfrutowego na cylostazol.

Podanie cylostazolu z omeprazolem (inhibitor CYP2C19) zwiększyło wartość AUC cylostazolu

o 22%, ze zwiększeniem wartości AUC dehydrometabolitu o 68% i zmniejszeniem AUC 4'-transhydroksymetabolitu o 36%. Wartość AUC wskazuje, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego razem z omeprazolem zwiększa się o 47%. Na podstawie tych danych zalecana dawka cylostazolu podczas jednoczesnego leczenia z omeprazolem wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

Substraty enzymów cytochromu P-450

Wykazano, że cylostazol zwiększa wartość AUC lowastatyny (cząły substrat dla CYP3A4) i jej beta-hydroksykwasu o 70%. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania cylostazolu z substratami dla CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (tj. cyzapryd, halofantryna, pimozyd, pochodne alkaloidów sporyszu). Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania statyn metabolizowanych przez CYP3A4, np. symwastatyny, atorwastatyny i lowastatyny.

Induktory enzymów cytochromu P-450

Nie oceniano wpływu induktorów izoenzymów CYP3A4 i CYP2C19 (tj. karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna i ziele dziurawca) na farmakokinetykę cylostazolu. Teoretycznie jednoczesne stosowanie cylostazolu i induktorów CYP3A4 i CYP2C19 może zmienić działanie przeciwplatek, dlatego podczas skojarzonego leczenia należy je uważnie monitorować. W badaniach klinicznych palenie tytoniu (co indukuje CYP1A2) zmniejszało o 18% stężenie cylostazolu w osoczu krwi.

Inne możliwe interakcje

Konieczna jest ostrożność podczas stosowania cylostazolu z jakimkolwiek innym produktem leczniczym, który może zmniejszyć ciśnienie tętnicze ze względu na ryzyko addycyjnego działania hipotensyjnego z odruchową tachykardią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak 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. Cylostazolu nie wolno stosować w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach notowano przenikanie cylostazolu do mleka. Nie wiadomo, czy cylostazol przenika do mleka kobiecego. Ze względu na możliwość szkodliwego działania na noworodka, nie zaleca się stosowania cylostazolu w okresie karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cylostazol może wywoływać zawroty głowy, dlatego pacjentów należy ostrzec, aby zachowali ostrożność przed podjęciem prowadzeniu pojazdu lub obsługiwanie 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). Działania te były zazwyczaj lekkie do umiarkowanych i niekiedy zmniejszały się po redukcji dawki.

Działania niepożądane notowane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu cylostazolu do obrotu przedstawia poniższa tabela.

Częstości działań niepożądanych określono następująco:

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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość reakcji obserwowanych w okresie po wprowadzeniu cylostazolu do obrotu uznaje się za nieznana (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	Oedema (peripheral, face), anorexia
	Niezbyt często	Hiperglikemia, cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Bezsenność, 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, żółtaczką
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 i tkanki łącznej	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

Zwiększoną częstość kołatania serca i obrzęków obwodowych obserwowano podczas jednoczesnego stosowania cylostazolu i innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, które wywołują częstoskurcz odruchowy, np. antagoniści kanału wapniowego tj. pochodne dihydropirydyny.

Jedynym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia u co najmniej 3% pacjentów leczonych cylostazolem był ból głowy. Innymi częstymi przyczynami odstawienia leku były kołatanie serca i biegunka (oba objawy występowały z częstością 1,1%).

Sam cylostazol może zwiększać ryzyko krwawienia, a ryzyko to może zwiększać się podczas jednoczesnego stosowania z innym lekiem o takim działaniu.

Ryzyko krwawienia śródgałkowego może być większe u pacjentów z cukrzycą.

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat stwierdzono zwiększenie częstości 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 zgłaszać również 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 (bez heparyny).

Kod ATC: B 01 AC 23

Mechanizm działania

Na podstawie danych uzyskanych z dziewięciu kontrolowanych placebo badań (w których 1634 pacjentów otrzymywało cylostazol) wykazano, że w badaniu na bieżni cylostazol poprawia zdolność wysiłkową ocenianą na podstawie zmiany bezwzględnego dystansu chromania (ang. Absolute Claudication Distance [ADC] lub maksymalny odcinek marszu) oraz początkowego dystansu chromania (ang. Initial Claudication Distance [ICD] lub odległość, którą pacjent jest w stanie przejść bez wystąpienia bólu). 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, podczas gdy średnia wartość ICD zwiększała się od 47,3 do 93,6 metra.

Metaanaliza w oparciu o ważoną różnicę średnich z dziewięciu badań wskazała, że nastąpiła znacząca bezwzględna ogólna poprawa od początku badania o 42 m w odniesieniu do maksymalnego odcinka marszu (ACD) dla cylostazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę w porównaniu z poprawą obserwowaną po zastosowaniu placebo. Odpowiada to względnej poprawie o 100% w stosunku do placebo. Wydaje się, że działanie to jest mniejsze u pacjentów z cukrzycą niż u pacjentów bez cukrzycy.

Działanie farmakodynamiczne

Badania na zwierzętach wykazały, że cylostazol rozszerza naczynia krwionośne, co stwierdzono w niewielkich badaniach na ludziach, w których mierzono przepływ krwi w obrębie stawów skokowych metodą pletyzmografii tensometrycznej (typu strain gauge). 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania na zwierzętach i u ludzi (*in vivo* oraz *ex vivo*) wykazały, że cylostazol powoduje odwracalne zahamowanie 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 zahamowanie 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”. Badano wpływ cylostazolu na lipidy w krążącym osoczu. Po 12 tygodniach cylostazol w dawce 100 mg dwa razy na dobę powodował w porównaniu z placebo zmniejszenie stężenia triglicerydów o 0,33 mmol/l (15%) i zwiększenie stężenia cholesterolu HDL o 0,10 mmol/l (10%).

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy IV z podwójnie ślepą próbą w celu oceny długotrwałego wpływu cylostazolu, ze szczególnym uwzględnieniem śmiertelności i bezpieczeństwa stosowania. Łącznie 1439 pacjentów z chromaniem przestankowym i bez

niewydolności serca otrzymywało cylostazol lub placebo przez okres do trzech lat. W odniesieniu do śmiertelności obserwowany 36-miesięczny wskaźnik zdarzeń Kaplana-Meiera dla zgonów podczas stosowania badanego leku, przy medianie czasu stosowania wynoszącej 18 miesięcy, miał wartość 5,6% (95% CI 2,8% do 8,4%) dla cylostazolu i 6,8% (95% CI 1,9% do 11,5%) dla placebo. Długotrwałe leczenie cylostazolem nie budziło wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po wielokrotnym podawaniu cylostazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę pacjentom z chorobą naczyń obwodowych stan stacjonarny osiągnano w ciągu 4 dni.

Dystrybucja

Cylostazol wiąże się w 95-98% z białkami, głównie z albuminami. Wiązanie dehydrometabolitu i 4'-trans-hydroksymetabolitu wynosi odpowiednio 97,4% i 66%.

Metabolizm

Nie ma dowodów, aby cylostazol indukował wątrobowe enzymy mikrosomalne.

Eliminacja

Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji cylostazolu wynosi 10,5 godziny. Lek ma dwa istotne metabolity: dehydrocylostazol i 4'-trans-hydroksycylostazol, z których oba mają podobne pozorne okresy półtrwania. Działanie przeciwagregacyjne dehydrometabolitu jest od 4 do 7 razy większe niż związku macierzystego, a 4'-trans-hydroksymetabolit ma jedną piątą aktywności cylostazolu. Stężenia dehydrometabolitu i 4'-trans-hydroksymetabolitu w osoczu (mierzone na podstawie AUC) wynoszą odpowiednio ~41% i ~12% stężeń cylostazolu.

Cylostazol jest eliminowany głównie poprzez metabolizm i późniejsze wydalanie metabolitów w moczu. Główne izoenzymy uczestniczące w jego metabolizmie to izoenzymy układu cytochromu P450: CYP3A4, w mniejszym stopniu CYP2C19 i w jeszcze mniejszym stopniu CYP1A2.

Cylostazol jest wydalany głównie w moczu (74%), a pozostała część z kałem. Niezmieniony cylostazol wydalany jest w moczu w nieoznaczalnej ilości, a mniej niż 2% dawki jest wydalone w postaci metabolitu – dehydrocylostazolu. Około 30% dawki jest wydalone w moczu w postaci 4'-trans-hydroksymetabolitu. Pozostała część jest wydalana w postaci metabolitów, z których żaden nie przekracza 5% całkowitej wydalonej ilości.

Liniowość lub nieliniowość

Wraz ze zwiększaniem dawek wartość C_{max} cylostazolu i jego głównych krążących metabolitów zwiększała się mniej niż proporcjonalnie. Jednak wartość AUC dla cylostazolu i jego metabolitów zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wolna frakcja cylostazolu była o 27% większa, a wartości C_{max} i AUC odpowiednio o 29% i 39% mniejsze niż u osób z prawidłową czynnością nerek. Wartości C_{max} i AUC dehydrometabolitu były odpowiednio o 41% i 47% mniejsze u pacjentów ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością

nerek. Wartości C_{max} i AUC 4'-trans-hydroksycylostazolu były odpowiednio o 173% i 209% większe u pacjentów ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego nie wolno podawać pacjentom z klirensiem kreatyniny <25 ml/min (patrz punkt 4.3).

Brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ 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 niektóre z jego metabolitów są inhibitorami fosfodiesterazy III, które hamują rozkład cyklicznego AMP, prowadząc do zwiększenia stężenia cAMP w różnych tkankach, w tym płytkach krwi i naczyniach krwionośnych. Tak jak inne leki o dodatnim działaniu inotropowym i rozszerzające naczynia, cylostazol powodował powstawanie sercowo-naczyniowych zmian chorobowych u psów. Zmian takich nie obserwowano u szczurów lub małp i uważa się je za gatunkowo swoiste. Badania na psach i małpach nie wykazały wydłużenia odstępu QTc po podaniu cylostazolu lub jego metabolitów.

Badania genotoksyczności były ujemne w zakresie mutacji genów bakterii, naprawy DNA bakterii, mutacji genów w komórkach ssaków i aberracji chromosomalnych w szpiku kostnym myszy w warunkach 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.

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 nieznanne.

U szczurów otrzymujących cylostazol w trakcie ciąży występowało zmniejszenie masy płodu. Ponadto po podaniu dużych dawek notowano zwiększenie liczby płodów z nieprawidłowościami zewnętrznymi, trzewnymi i szkieletowymi. Przy mniejszych dawkach obserwowano opóźnienie kostnienia. Ekspozycja w późnym okresie ciąży powodowała zwiększoną częstość obumarcia płodu i mniejszej masy potomstwa. U królików obserwowano zwiększoną częstość opóźnienia kostnienia mostka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Karmeloza wapniowa
Hypromeloza
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 przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania po 7,14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 tabletek pakowanych w blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21740

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

2014-03-10/2019-04-28

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.2023