

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Dilvas[®], 100 mg, tablete
INN: cilostazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 100 mg cilostazola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle tablete bele boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani tablete, dijametra 8 mm.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Dilvas je indikovano za poboljšanje maksimalne i bez bola prepešaćene razdaljine („hodne pruge“) kod pacijenata sa intermitentnom klaudikacijom koji nemaju bol u mirovanju i dokazanu nekrozu perifernih tkiva (periferna arterijska bolest, stadijum II po *Fontaine-u*).

Lek Dilvas predstavlja terapiju druge linije, kod pacijenata kod kojih promene životnog stila (uključujući prestanak pušenja i kontrolisan program vežbanja) i preduzimanje drugih odgovarajućih mera nisu uspele dovoljno da poboljšaju simptome intermitentne klaudikacije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučeno doziranje cilostazola je 100 mg dva puta dnevno. Cilostazol treba uzimati 30 minuta pre doručka i pre večere. Pokazalo se da uzimanje cilostazola u isto vreme sa hranom povećava maksimalne koncentracije cilostazola u plazmi (C_{max}), što može da bude povezano sa učestalijom pojavom neželjenih reakcija.

Terapiju cilostazolom treba da započne lekar koji ima iskustvo u lečenju intermitentne klaudikacije (*videti takođe odeljak 4.4*).

Nakon 3 meseca terapije, potrebno je da lekar sprovede kontrolni pregled pacijenta, i u slučaju da nije postignut zadovoljavajući rezultat ili da nije došlo do ublažavanja simptoma, prekine terapiju cilostazolom. Pacijenti koji se leče cilostazolom treba da nastave sa započetim promenama životnog stila (prekid pušenja i fizička aktivnost) kao i farmakološkim merama (kao što su sniženje nivoa lipida i antitrombocitna terapija) kako bi se smanjio rizik od kardiovaskularnih događaja. Cilostazol nije zamena za navedene mere.

Preporučuje se smanjenje doze na 50 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji snažnim inhibitorom CYP3A4 kao što su npr. neki makrolidi, azolni antimikotici, inhibitori proteaze ili snažnim inhibitorom CYP2C19 kao što je npr. omeprazol (*videti odeljke 4.4 i 4.5*).

Tablete leka Dilvas jačine 100 mg mogu se podeliti po podeonoj liniji, čime je omogućena primena doze od 50 mg (1/2 tablete od 100 mg).

Stariji pacijenti

Nema posebnih zahteva za doziranje kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod dece nije utvrđena.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa klirensom kreatinina > 25 mL/min. Cilostazol je kontraindikovano kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≤ 25 mL/min.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka za pacijente sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na to da se cilostazol intenzivno metaboliše enzimima jetre, njegova primena je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Način primene

Lek Dilvas je namenjen za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Teško oštećenje funkcije bubrega: klirens kreatinina ≤ 25 mL/min.
- Umereno ili teško oštećenje funkcije jetre.
- Kongestivna srčana insuficijencija.
- Trudnoća.
- Pacijenti sa bilo kojom poznatom predispozicijom za krvarenje (npr. aktivna peptička ulceracija, nedavni hemoragijski moždani udar (u poslednjih 6 meseci), proliferativna dijabetesna retinopatija, loše kontrolisana hipertenzija).
- Pacijenti sa ventrikularnom tahikardijom, ventrikularnom fibrilacijom ili multifokalnim ventrikularnim ektopijama u istoriji bolesti, bez obzira da li su ili ne adekvatno lečeni, i pacijenti sa produženjem QTc intervala.
- Pacijenti sa teškom tahiaritmijom u istoriji bolesti.
- Pacijenti koji se leče istovremeno sa dva ili više dodatna antitrombocitna ili antikoagulantna leka (npr. acetilsalicilna kiselina, klopidogrel, heparin, varfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroksaban ili apiksaban).
- Pacijenti sa nestabilnom anginom pektoris, infarktom miokarda u poslednjih 6 meseci ili koji su u poslednjih 6 meseci imali koronarnu intervenciju.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pogodnost terapije cilostazolom treba pažljivo razmotriti, uzimajući u obzir i druge opcije lečenja kao što je revaskularizacija.

Na osnovu mehanizma dejstva, cilostazol može da izazove tahikardiju, palpitacije, tahiaritmiju i/ili hipotenziju. Povećanje srčane frekvence povezano sa cilostazolom je približno 5 do 7 otkucaja u minuti, što kod rizičnih pacijenata za posledicu može imati pojavu angine pektoris.

Tokom terapije cilostazolom, treba pažljivo pratiti pacijente kod kojih zbog povećane srčane frekvence može da bude povećan rizik od nastanka ozbiljnih kardioloških neželjenih događaja npr. pacijenti sa stabilnom koronarnom bolešću, dok je primena cilostazola kontraindikovana kod pacijenata sa nestabilnom anginom pectoris, pacijenata sa infarktomiokarda/koronarnom intervencijom u poslednjih 6 meseci ili kod pacijenata sa teškom tahiaritmijom u istoriji bolesti (*videti odeljak 4.3*).

Treba biti oprezan pri propisivanju cilostazola pacijentima sa atrijalnom ili ventrikularnom ektopijom i pacijentima sa atrijalnom fibrilacijom ili flaterom.

Pacijente treba upozoriti da tokom primene cilostazola prijave svako krvarenje ili modrice koje lako nastaju. U slučaju krvarenja retine primenu cilostazola treba prekinuti. Za dodatne informacije o rizicima od krvarenja, videti odeljke 4.3 i 4.5.

Zbog inhibitornog dejstva cilostazola na agregaciju trombocita, moguć je povećani rizik od krvarenja kada se cilostazol primenjuje u kombinaciji sa hirurškom intervencijom (uključujući manje invazivne intervencije poput vađenja zuba). Ako pacijent treba da se podvrgne elektivnoj hirurškoj intervenciji i nije mu neophodno antitrombotično dejstvo, primenu cilostazola treba prekinuti 5 dana pre operacije.

Prijavljeni su retki ili veoma retki slučajevi hematoloških poremećaja, uključujući trombocitopeniju, leukopeniju, agranulocitozu, pancitopeniju i aplastičnu anemiju (*videti odeljak 4.8*). Većina pacijenata se oporavila nakon prekida primene cilostazola. Međutim, neki slučajevi pancitopenije i aplastične anemije su imali smrtonosni ishod.

Pacijente takođe treba upozoriti da pored epizoda krvarenja i lakog nastajanja modrica, odmah prijave i bilo koje druge znake koji bi takođe mogli da ukažu na rani razvoj krvne diskrazije, kao što su pireksija i bol u grlu. Ako se sumnja na infekciju ili postoje neki drugi klinički dokazi krvne diskrazije, treba uraditi kompletnu krvnu sliku. Ako postoje klinički ili laboratorijski dokazi hematoloških poremećaja primenu cilostazola treba odmah prekinuti.

Utvrđeno je da su koncentracije cilostazola u plazmi povećane kod pacijenata koji su na terapiji snažnim inhibitorima CYP3A4 ili CYP2C19. U ovim slučajevima preporučuje se da doziranje cilostazola bude 50 mg dva puta dnevno (*za dodatne informacije videti odeljak 4.5*).

Potrebna je opreza kada se cilostazol istovremeno primenjuje sa bilo kojim drugim lekom koji ima potencijal za snižavanje krvnog pritiska, zbog mogućnosti pojave aditivnog hipotenzivnog dejstva sa refleksnom tahikardijom. Videti takođe i odeljak 4.8.

Treba biti oprezan pri istovremenoj primeni cilostazola sa bilo kojim drugim lekovima koji inhibiraju agregaciju trombocita. Videti odeljke 4.3 i 4.5.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori agregacije trombocita

Cilostazol je inhibitor fosfodiesteraze tip III (PDE III) sa antitrombotičnim dejstvom. U kliničkoj studiji na zdravim dobrovoljcima, cilostazol koji je primenjivan pet dana u dozi od 150 mg dva puta dnevno nije doveo do produženja vremena krvarenja.

Acetilsalicilna kiselina (ASK)

Kratkotrajna (≤ 4 dana) istovremena primena ASK i cilostazola ukazala je na povećanje inhibicije ADP (adenozin-difosfata)-indukovane *ex vivo* agregacije trombocita od 23-25%, u poređenju sa primenom samo ASK.

Ne postoji jasna tendencija ka učestalijim hemoragijskim neželjenim dejstvima kod pacijenata koji su uzimali cilostazol i ASK, u poređenju sa pacijentima koji su uzimali placebo i ekvivalentne doze ASK.

Klopidogrel i drugi antitrombocitni lekovi

Istovremena primena cilostazola i klopidogrela nije imala nikakav uticaj na broj trombocita, protrombinsko vreme (engl. *protrombic time*, PT) ili aktivirano parcijalno trombotoplastinsko vreme (engl. *activated partial thromboplastin time*, aPTT). Kod svih zdravih dobrovoljaca uključenih u studiju primena samo klopidogrela dovela je do produženja vremena krvarenja, a istovremena primena klopidogrela i cilostazola nije rezultovala značajnim dodatnim efektom na vreme krvarenja. Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni cilostazola sa bilo kojim lekom koji inhibira agregaciju trombocita. Treba razmotriti praćenje vremena krvarenja u redovnim intervalima. Primena cilostazola je kontraindikovana kod pacijenata koji istovremeno već uzimaju dva ili više dodatna antitrombocitna/antikoagulantna leka (*videti odeljak 4.3*).

Veća stopa krvarenja primećena je pri istovremenoj primeni klopidogrela, ASK i cilostazola u CASTLE kliničkom ispitivanju.

Oralni antikoagulantni lekovi slični varfarinu

U kliničkoj studiji sprovedenoj sa primenom pojedinačne doze, nije primećena inhibicija metabolizma varfarina, niti dejstvo na parametre koagulacije (PT, aPTT, vreme krvarenja). Ipak, savetuje se oprez kod pacijenata koji pored cilostazola uzimaju i bilo koji antikoagulantni lek i potrebno je često praćenje ovih pacijenata kako bi se smanjila mogućnost krvarenja.

Terapija cilostazolom je kontraindikovana kod pacijenata koji istovremeno uzimaju dva ili više dodatna antitrombocitna/antikoagulantna leka (*videti odeljak 4.3*).

Inhibitori enzimskog sistema citohroma P-450 (CYP)

Cilostazol se intenzivno metaboliše CYP enzimima, posebno CYP3A4 i CYP2C19 i u manjoj meri preko enzima CYP1A2. Smatra se da se dehidro metabolit, koji je 4-7 puta snažniji inhibitor agregacije trombocita od cilostazola, formira prvenstveno putem enzima CYP3A4. 4'-trans-hidroksi metabolit, koji poseduje jednu petinu aktivnosti cilostazola, izgleda da se formira prvenstveno putem enzima CYP2C19. Stoga, lekovi koji inhibiraju enzim CYP3A4 (npr. neki makrolidi, antimikotici strukture azola, inhibitori proteaze) ili enzim CYP2C19 (poput inhibitora protonske pumpe) povećavaju ukupnu farmakološku aktivnost i time mogu da potenciraju neželjena dejstva cilostazola. Shodno tome, pacijentima koji istovremeno uzimaju snažne inhibitore enzima CYP3A4 ili CYP2C19 preporučena doza cilostazola je 50 mg dva puta dnevno (*videti odeljak 4.2*).

Primena cilostazola sa eritromicinom (inhibitorom enzima CYP3A4) dovela je do povećanja površine ispod krive koncentracije leka u funkciji vremena (PIK) cilostazola za 72%, udruženo sa 6% povećanjem PIK-a dehidro metabolita i 119% povećanjem PIK-a 4'-trans-hidroksi metabolita.

Na osnovu PIK vrednosti, pri istovremenoj primeni sa eritromicinom ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava 34%. Na osnovu ovih podataka, kada se cilostazol primenjuje u isto vreme sa eritromicinom i sličnim lekovima (npr. klaritromicin), preporučena doza cilostazola iznosi 50 mg dva puta dnevno.

Istovremena primena ketokonazola (inhibitor enzima CYP3A4) i cilostazola dovela je do povećanja PIK-a cilostazola za 117%, udruženo sa 15% smanjenjem PIK-a dehidro metabolita i 87% povećanjem PIK-a 4'-trans-hidroksi metabolita. Na osnovu vrednosti PIK, pri istovremenoj primeni sa ketokonazolom ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava 35%. Na osnovu ovih podataka, kada se cilostazol primenjuje u isto vreme sa ketokonazolom i sličnim lekovima (npr. itrakonazol), preporučena doza cilostazola je 50 mg dva puta dnevno.

Primena cilostazola sa diltiazemom (slabim inhibitorom enzima CYP3A4) dovela je do povećanja PIK-a cilostazola za 44%, udruženo sa 4% povećanjem PIK-a dehidro metabolita i 43% povećanjem PIK-a 4'-trans-hidroksi metabolita.

Na osnovu PIK vrednosti, pri istovremenoj primeni sa diltiazemom ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava 19%. Na osnovu ovih podataka, nije potrebno prilagođavanje doze.

Primena pojedinačne doze od 100 mg cilostazola sa 240 mL soka od grejpfruta (inhibitor intestinalnog enzima CYP3A4) nije pokazala značajan efekat na farmakokinetiku cilostazola. Na osnovu ovih

podataka, nije potrebno prilagođavanje doze. Klinički značajan uticaj na farmakokinetiku cilostazola ipak je moguć pri unosu većih količina soka od grejfruta.

Primena cilostazola sa omeprazolom (inhibitor enzima CYP2C19) dovela je do povećanja PIK-a cilostazola za 22%, udruženo sa 68% povećanjem PIK-a dehidro metabolita i 36% smanjenjem PIK-a 4'-trans-hidroksi metabolita. Na osnovu PIK vrednosti, pri istovremenoj primeni sa omeprazolom ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava 47%. Na osnovu ovih podataka, kada se cilostazol primenjuje u isto vreme sa omeprazolom, preporučena doza cilostazola iznosi 50 mg dva puta dnevno.

Supstrati enzimskog sistema citohroma P-450

Utvrđeno je da cilostazol dovodi do povećanja PIK-a lovastatina (osetljivog supstrata enzima CYP3A4) i njegove β- hidroksi kiseline za 70%. Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni cilostazola sa supstratima za CYP3A4 koji imaju usku terapijsku širinu (npr. cisaprid, halofantrin, pimozid, ergot derivati). Savetuje se oprez u slučaju istovremene primene sa statinima koji se metabolišu pomoću enzima CYP3A4, kao što su npr. simvastatin, atorvastatin i lovastatin.

Induktori enzimskog sistema citohroma P-450

Uticaj induktora enzima CYP3A4 i CYP2C19 (kao što su karbamazepin, fenitoin, rifampicin i kantarion) na farmakokinetiku cilostazola nije procenjivan. U teoriji, antitrombocitni uticaj može biti izmenjen i treba ga pažljivo pratiti pri istovremenoj primeni cilostazola sa induktorima enzima CYP3A4 i CYP2C19.

U kliničkim ispitivanjima, pušenje (koje indukuje enzim CYP1A2) je smanjilo koncentracije cilostazola u plazmi za 18%.

Ostale moguće interakcije

Potreban je oprez kada se cilostazol istovremeno primenjuje sa bilo kojim drugim lekom koji ima potencijal da snizi krvni pritisak, zbog mogućnosti pojave aditivnog hipotenzivnog dejstva sa refleksnom tahikardijom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o upotrebi cilostazola kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (*videti odeljak 5.3*). Mogući rizik za ljude nije poznat. Cilostazol se ne sme upotrebljavati tokom trudnoće (*videti odeljak 4.3*).

Dojenje

Izlučivanje cilostazola u majčino mleko prijavljeno je u ispitivanjima na životinjama. Nije poznato da li se cilostazol izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Zbog mogućeg štetnog dejstva na novorođenčad čije majke se leče cilostazolom, upotreba cilostazola se ne preporučuje tokom dojenja.

Plodnost

Cilostazol reverzibilno izaziva oštećenje plodnosti ženki miševa, ali ne i kod drugih vrsta životinja (*videti odeljak 5.3*). Klinički značaj je nepoznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Cilostazol može da izazove vrtoglavicu i pacijente treba upozoriti da budu oprezni pre nego što počnu da upravljaju vozilima i rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja (kod > 30% slučajeva), dijareja i neuobičajene stolice (kod > 15% slučajeva u svakom). Ove reakcije su bile obično blagog do umerenog intenziteta i ponekad su bile ublažene smanjenjem primenjene doze.

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama i postmarketinškom periodu uključene su u tabelu u nastavku.

Učestalost neželjenih reakcija je definisana na sledeći način:

veoma često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

veoma retko ($< 1/10000$)

nepoznata učestaost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Učestalost neželjenih reakcija, koje su zabeležene u postmarketinškom periodu, označena je kao nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema	često	Ekhimoze
	povremeno	Anemija
	retko	Produženo vreme krvarenja, trombocitemija
	nepoznato	Sklonost ka krvarenju, trombocitopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, leukopenija, pancitopenija, aplastična anemija
Poremećaji imunskog sistema	povremeno	Alergijska reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	često	Edem (periferni, lica), anoreksija
	povremeno	Hiperglikemija, dijabetes melitus
Psihijatrijski poremećaji	povremeno	Anksioznost
Poremećaji nervnog sistema	veoma često	Glavobolja
	često	Vrtoglavica
	povremeno	Insomnija, neuobičajeni snovi
	nepoznato	Pareza, hipoestezija
Poremećaji oka	nepoznato	Konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	nepoznato	Tinitus
Kardiološki poremećaji	često	Palpitacije, tahikardija, angina pectoris, aritmija, ventrikularne ekstrasistole
	povremeno	Infarkt miokarda, atrijalna fibrilacija, kongestivna srčana insuficijencija, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija, sinkopa
Vaskularni poremećaji	povremeno	Krvarenje u oku, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, nespecifično krvarenje, ortostatska hipotenzija

	nepoznato	Valunzi, hipertenzija, hipotenzija, cerebralno krvarenje, krvarenje u plućima, krvarenje u mišićima, krvarenje u respiratornom traktu, potkožno krvarenje
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	Rinitis, faringitis
	povremeno	Dispnea, pneumonija, kašalj
	nepoznato	Intersticijalna pneumonija
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često	Dijareja, neuobičajene stolice
	često	Mučnina i povraćanje, dispepsija, flatulencija, bol u abdomenu
	povremeno	Gastritis
Hepatobilijarni poremećaji	nepoznato	Hepatitis, poremećena funkcija jetre, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	Osip, pruritus
	nepoznato	Ekcem, erupcije na koži, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	povremeno	Mialgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	retko	Bubrežna insuficijencija, oštećenje funkcije bubrega
	nepoznato	Hematurija, polakiurija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često	Bol u grudima, astenija
	povremeno	Jeza, osećaj slabosti
	nepoznato	Pireksija, bol
Ispitivanja	nepoznato	Povećana koncentracija mokraćne kiseline, povećana koncentracija uree u krvi, povećana koncentracija kreatinina u krvi

Pri primeni cilostazola u kombinaciji sa drugim vazodilatatorima koji izazivaju refleksnu tahikardiju (npr. blokatori kalcijumskih kanala iz grupe dihidropiridina) primećene su učestale palpitacije i periferni edem.

Jedini neželjeni događaj koji je uslovio prekid terapije, kod $\geq 3\%$ pacijenata lečenih cilostazolom bio je glavobolja. Ostali česti uzroci prekida terapije bili su palpitacije i dijareja (ukupno 1,1%).

Cilostazol sam po sebi može doprineti povećanju rizika od krvarenja i ovaj rizik može da bude dodatno povećan istovremenom primenom cilostazola sa bilo kojim drugim lekom koji ima takav potencijal.

Rizik od intaokularnog krvarenja može da bude veći kod pacijenata koji boluju od dijabetesa.

Dijareje i palpitacije povećane učestalosti su zabeležene kod pacijenata starijih od 70 godina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Podaci o akutnom predoziranju kod ljudi su ograničeni. Znaci i simptomi koji bi mogli da se očekuju su teška glavobolja, dijareja, tahikardija i eventualno srčane aritmije.

Pacijente treba pratiti i pružiti im suportivnu terapiju. Prema potrebi, želudac treba isprazniti izazivanjem povraćanja ili gastričnom lavezom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antitrombotička sredstva (antikoagulansi); inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin.

ATC šifra: B01AC23

Na osnovu podataka dobijenih iz devet placebo-kontrolisanih studija (u kojima je 1634 pacijenta bilo izloženo cilostazolu) pokazano je da cilostazol poboljšava sposobnost fizičke aktivnosti (vežbanja) što je procenjeno promenama u apsolutnoj kludikacionoj razdaljini (engl. *Absolute Claudication Distance*, ACD ili maksimalna dužina pešačenja) i inicijalnoj kludikacionoj razdaljini (engl. *Initial Claudication Distance*, ICD ili razdaljina koja se prepešači bez bola) prilikom testiranja na pokretnoj traci. Nakon 24 nedelje terapije, cilostazol primenjen u dozi od 100 mg dva puta dnevno, povećava srednju vrednost ACD u rasponu 60,4 – 129,1 metara, dok se srednja vrednost ICD povećava u rasponu 47,3 – 93,6 metara.

Meta analize zasnovane na proceni srednjih vrednosti razlika u devet studija pokazale su da postoji značajno, apsolutno ukupno poboljšanje u odnosu na početno stanje, od 42 m u maksimalnoj dužini pešačenja (ACD) kada je primenjivan cilostazol 100 mg dva puta dnevno, u odnosu na poboljšanje koje je zapaženo prilikom primene placeba. Ovo odgovara relativnom poboljšanju od 100% u odnosu na placebo. Izgleda da je ovaj efekat manji kod dijabetičara u odnosu na pacijente koji nemaju dijabetes.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da cilostazol ispoljava vazodilatatorna dejstva, takođe ovo je pokazano i u ispitivanjima na malom broju ljudi, pri čemu je protok krvi kroz članak određivan okluzivnom venskom pletizmografijom. Cilostazol takođe inhibira proliferaciju glatkih mišićnih ćelija kod pacova i glatkih mišićnih ćelija čoveka *in vitro*, i inhibira reakciju oslobađanja trombocita kod faktora rasta koji potiče od trombocita i trombocitnog faktora 4 (PF-4) u humanim trombocitima.

Ispitivanja na životinjama i ljudima (*in vivo* i *ex vivo*) pokazala su da cilostazol uzrokuje reverzibilnu inhibiciju agregacije trombocita. Inhibicija je efektivna prema nizu aktivatora agregacije (uključujući hemodinamski stres [engl. *shear stress*], arahidonsku kiselinu, kolagen, ADP i adrenalin). Kod ljudi inhibicija traje i do 12 sati, a po prestanku upotrebe cilostazola do oporavka agregacije došlo je unutar 48-96 sati, bez povratnog odgovora u vidu hiperagregacije. Kod pacijenata koji uzimaju cilostazol ispitivan je uticaj leka na cirkulišuće lipide u plazmi. Nakon 12 nedelja, cilostazol primenjen

u dozi od 100 mg dva puta dnevno, u poređenju sa placebo, doveo je do smanjenja triglicerida za 0,33 mmol/L (15%) i povećanja HDL-holesterola za 0,10 mmol/L (10%).

Randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija IV faze sprovedena je sa ciljem da proceni dugoročne efekte cilostazola, sa fokusom na mortalitet i bezbednost. Ukupno, 1439 pacijenata sa intermitentnom klaudikacijom i bez srčane insuficijencije primali su cilostazol ili placebo u trajanju do 3 godine. Što se tiče mortaliteta, stopa događaja sa smrtnim ishodom uočena na *Kaplan-Meier*-ovoj krivoj tokom 36-meseci kod pacijenata u ispitivanju, pri medijani vremena primene terapije od 18 meseci bila je 5,6% (95% CI od 2,8 do 8,4%) za cilostazol i 6,8% (95 CI od 1,9 do 11,5%) za placebo. Dugotrajna primena cilostazola nije povećala zabrinutost u pogledu bezbednosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon primene ponovljenih doza cilostazola od 100 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji imaju perifernu vaskularnu bolest, stanje ravnoteže (*steady-state*) se postiže u roku od 4 dana.

Sa povećanjem doza, maksimalna koncentracija (C_{max}) cilostazola i njegovih primarnih cirkulišućih metabolita povećava se manje nego proporcionalno. Međutim, PIK cilostazola i njegovih metabolita raste približno proporcionalno primenjenoj dozi.

Prividno poluvreme eliminacije cilostazola iznosi 10,5 sati. Postoje dva glavna metabolita, dehidro-cilostazol i 4'-trans-hidroksi cilostazol, pri čemu oba imaju slična prividna poluvremena eliminacije. Dehidro-metabolit je 4-7 puta aktivniji u inhibiciji agregacije trombocita u odnosu na izvorno jedinjenje, dok 4'-trans-hidroksi metabolit poseduje jednu petinu aktivnosti cilostazola. Koncentracije u plazmi (merena preko PIK vrednosti) dehidro- i 4'-trans-hidroksi metabolita iznose ~41% i ~12% od koncentracija cilostazola.

Cilostazol se eliminiše pretežno metabolizmom a zatim ekskrecijom metabolita putem urina. Primarni izoenzimi koji učestvuju u metabolizmu cilostazola su citohrom P-450 CYP3A4, zatim u manjoj meri CYP2C19, i u još manjoj meri CYP1A2.

Primarni put eliminacije je urinom (74%), dok se ostatak eliminiše fecesom. Nemerljiva količina nepromenjenog cilostazola izlučuje se urinom, a manje od 2% primenjene doze izlučuje se u obliku dehidro-cilostazol metabolita. Približno 30% doze izlučuje se urinom u obliku 4'-trans-hidroksi metabolita. Ostatak se izlučuje u obliku metabolita, od kojih nijedan ne prelazi 5% od ukupne izlučene količine.

Cilostazol se 95-98% vezuje za proteine plazme, pretežno za albumin. Za proteine plazme se vezuje 97,4% dehidro-metabolita i 66% 4'-trans-hidroksi metabolita.

Nema dokaza da cilostazol indukuje mikrozomalne enzime jetre.

Kod zdravih ispitanika starosti između 50 i 80 godina, starosno doba ili pol nisu pokazali značajni uticaj na farmakokinetiku cilostazola i njegovih metabolita.

Kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, slobodna frakcija cilostazola bila je 27% veća, dok je C_{max} bila 29% manja, odnosno PIK 39% smanjen u odnosu na osobe sa normalnom funkcijom bubrega. C_{max} i PIK dehidro-metabolita bili su 41%, odnosno 47% manji kod osoba sa teško oštećenom funkcijom bubrega, u poređenju sa osobama koje imaju normalnu funkciju bubrega. C_{max} i PIK 4'-trans-hidroksi cilostazola bili su 173% i 209% veći kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Lek se ne sme primenjivati kod pacijenata sa klirensom kreatinina <25 mL/min (*videti odeljak 4.3*).

Ne postoje podaci o pacijentima sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, a s obzirom na to da se cilostazol intenzivno metaboliše enzimima jetre, lek se kod ovih pacijenata ne sme primenjivati (*videti odeljak 4.3*).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Cilostazol i nekoliko njegovih metabolita su inhibitori fosfodiesteraze III čime suprimiraju degradaciju cikličnog AMP-a, što dovodi do povećanja cAMP-a u različitim tkivima, uključujući trombocite i krvne sudove. Kao i kod drugih pozitivno inotropnih i vazodilatatornih lekova, cilostazol je izazvao kardiovaskularne lezije kod pasa. Takve lezije nisu zapažene kod pacova ili majmuna i smatraju se specifičnim za vrstu. Pokazano je da nema produženja QTc intervala kod pasa i majmuna nakon primene cilostazola ili njegovih metabolita.

Studije mutagenosti bile su negativne u testu genske mutacije na bakterijama, reparaciji bakterijske DNK, testu genske mutacije na ćelijama sisara i hromozomske aberacije koštane srži kod miševa *in vivo*. U *in vitro* testovima na ćelijama ovarijuma kineskog hrčka, cilostazol je doveo do slabog, ali značajnog povećanja učestalosti hromozomske aberacije. Nisu zabeleženi neuobičajeni neoplastični nalazi u dvogodišnjim ispitivanjima karcinogenosti kod pacova pri oralno (kroz hranu) primenjenim dozama do 500 mg/kg/dan, i kod miševa pri dozama do 1000 mg/kg/dan.

Kod pacova kojima je primenjivan cilostazol tokom graviditeta, telesna masa fetusa bila je smanjena. Pored toga, pri primeni velikih doza cilostazola zabeležen je povećan broj fetusa sa spoljašnjim, visceralnim i skeletnim malformacijama. Pri primeni manjih doza uočeno je usporeno okoštavanje (retardacija osifikacije). Izloženost leku u kasnom graviditetu rezultirala je povećanom učestalošću mrtvorodenih, kao i mladunaca sa manjom porođajnom telesnom masom. Kod kunića je primećena povećana učestalost usporenog okoštavanja grudne kosti.

Cilostazol inhibira *in vitro* sazrevanje oocita kod miševa, a kod ženki miševa izazvao je reverzibilno oštećenje plodnosti. Nisu zabeleženi efekti na plodnost pacova ili nehumanih primata. Relevantnost za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Skrob, kukuruzni
Celuloza, mikrokristalna
Karmeloza-kalcijum
Hipromeloza 5/6 cP
Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/Al blister koji sadrži 28 tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (56 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ALVOGEN PHARMA D.O.O.,

Pašnjačka bb, Barice, Plandište

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03430-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.02.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 23.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2020.