

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

▼ Овај лек је под додатним праћењем. Тиме се омогућава брзо откривање нових безбедносних информација. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек. За начин пријављивања нежељених реакција видети одељак 4.8.

1. ИМЕ ЛЕКА

Anastazza[®], 100 mg, таблете

cilostazol

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна таблета садржи 100 mg цилостазола.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Таблета.

Беле, округле таблете са подеоном линијом на једној страни, пречника око 8 mm.

Таблета се може поделити на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Лек Anastazza је индикован за побољшање максималног растојања безболног хода код пацијента са интермитентном клаудикацијом, који немају бол у мировању и доказану некрозу периферних ткива (периферна артеријска болест, стадијум II по *Fontaine*-у).

Лек Anastazza се користи као лек другог избора, код пацијената код којих промене начина живота (укључујући престанак пушења и контролисану физичку активност) и предузимање других одговарајућих мера нису успеле довољно да побољшају симптоме интермитентне клаудикације.

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Препоручена доза цилостазола је 100 mg два пута дневно. Цилостазол би требало узимати 30 минута пре доручка и пре вечере. Показало се да узимање цилостазола са храном повећава максималну концентрацију цилостазола у плазми (C_{max}), која може бити повезана са повећаном учесталости нежељених реакција.

Терапију цилостазолом треба да започне лекар који има искуство у лечењу интермитентне клаудикације (видети одељак 4.4).

Након 3 месеца терапије, потребно је да лекар поново прегледа пацијента са циљем да се терапија прекине код пацијената где није постигнут задовољавајући ефекат или није дошло до ублажавања симптома.

Пацијенти који се лече цилостазолом треба да наставе са започетим променама животних навика (престанак пушења и физичка активност) и фармаколошким мерама (као што су снижавање нивоа

липида и антиромбоцитна терапија) како би се смањило ризик од кардиоваскуларних догађаја. Цилостазол није замена за наведене мере.

Смањење дозе на 50 mg два пута дневно се препоручује код пацијената који користе лекове који су снажни инхибитори ензима CYP3A4, као што су нпр. неки макролиди, азолни антимикотици, инхибитори протеазе, или лекови који су снажни инхибитори ензима CYP2C19, као што је на пример омепразол (видети одељке 4.4 и 4.5). Anastazza таблете јачине 100 mg се могу поделити по подеоној линији, чиме се омогућава примена дозе од 50 mg (1/2 таблете од 100 mg).

Старији пацијенти

Нема посебних захтева за дозирање овог лека код старијих особа.

Педијатријска популација

Није потврђена безбедност и ефикасност овог лека код деце.

Оштећење функције бубрега

Није потребно прилагођавање дозе код пацијената са клиренсом креатинина > 25 mL/мин. Цилостазол је контраиндикован код пацијената са клиренсом креатинина ≤ 25 mL/мин.

Оштећење функције јетре

Није потребно прилагођавање дозе код пацијената са благим оштећењем функције јетре. Нема података код пацијената са умереним или тешким оштећењем јетре. Будући да се цилостазол интензивно метаболише ензимима јетре, контраиндикован је код пацијената са умереним или тешким оштећењем функције јетре.

Начин примене

За оралну употребу.

4.3. Контраиндикације

- Позната преосетљивост на цилостазол или на било коју од помоћних супстанци, наведених у одељку 6.1.
- Тешко оштећење функције бубрега: клиренс креатинина ≤ 25 mL/мин
- Умерено или тешко оштећење функције јетре
- Конгестивна срчана инсуфицијенција
- Трудноћа
- Пацијенти са било којом познатом предиспозицијом за крварење (нпр. активан пептички улкус, скорашњи хеморагијски мождани удар (у последњих 6 месеци), пролиферативна дијабетесна ретинопатија, лоше контролисана хипертензија)
- Пацијенти са вентрикуларном тахикардијом, вентрикуларном фибрилацијом или мултифокалним вентрикуларним ектопијама у анамнези, без обзира да ли су или не адекватно лечени, и пацијенти са продуженим QTc интервалом
- Пацијенти са тешком тахиаритмијом у анамнези
- Пацијенти који се истовремено лече са два или више додатна антиромбоцитна или антикоагулантна лека (нпр. ацетилсалицилна киселина, клопидогрел, хепарин, варфарин, аценокумарол, дабигатран, ривароксабан или апиксабан)
- Пацијенти са нестабилном ангином пекторис, инфарктом миокарда који је настао у последњих 6 месеци, или пацијенти који су у последњих 6 месеци имали коронарну интервенцију.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Погодност терапије цилостазолом треба пажљиво размотрити уколико се користи истовремено са другим опцијама лечења, као што је реваскуларизација.

На основу механизма деловања, цилостазол може изазвати тахикардију, палпитације, тахиаритмију и/или хипотензију. Примена цилостазола убрзава срчану фреквенцу за око 5-7 откуцаја у минути; и сходно томе, код ризичних пацијената може да индукује ангину пекторис.

Пацијенти код којих може да буде повећан ризик од настанка озбиљних срчаних нежељених догађаја, као резултат убрзаног срчаног рада, нпр. пацијенти са стабилном коронарном болешћу, треба да буду редовно контролисани у току терапије цилостазолом, док је употреба цилостазола контраиндикована код пацијената са нестабилном ангином пекторис или инфарктом миокарда/коронарном интервенцијом у последњих 6 месеци или са тешком тахиаритмијом у анамнези (видети одељак 4.3).

Потребно је обратити посебну пажњу када се цилостазол прописује пацијентима са атријалном и вентрикуларном ектопијом и пацијентима са атријалном фибрилацијом или флатером.

Треба упозорити пацијенте да пријаве било какву епизоду крварења или модрица које лако настају током терапије. У случају крварења ретине примену цилостазола треба прекинути. За детаљније информације о ризику од крварења, видети одељке 4.3 и 4.5.

Због инхибиторног ефекта цилостазола на агрегацију тромбоцита, постоји могућност повећаног ризика од крварења када се цилостазол користи у комбинацији са хируршком интервенцијом (укључујући мале инвазивне интервенције попут вађења зуба). Ако се пацијент подвргава елективном хируршком захвату, а антиромбоцитна терапија није неопходна, примену цилостазола треба обуставити 5 дана пре операције.

Постоје ретки или веома ретки извештаји о хематолошким абнормалностима, укључујући тромбоцитопенију, леукопенију, агранулоцитозу, панцитопенију и апластичну анемију (видети одељак 4.8). Већина пацијената се опоравила након прекида примене цилостазола. Међутим, у неким случајевима панцитопенија и апластична анемија су имале фаталан исход.

Поред пријављивања епизода крварења и лаког настајања модрица, пацијенте треба упозорити да одмах пријаве и било које друге знаке који такође могу указати на рани развој крвне дискразије, као што су пирексија и бол у грлу. Ако се сумња на инфекцију или постоји било који други клинички доказ крвне дискразије, потребан је преглед комплетне крвне слике. Треба одмах прекинути примену цилостазола ако постоји клинички или лабораторијски доказ хематолошких абнормалности.

У случају да пацијенти узимају снажне инхибиторе ензима CYP3A4 или CYP2C19 долази до пораста концентрације цилостазола у плазми. У овим случајевима препоручују се дозе цилостазола од 50 mg два пута дневно (за детаљније информације видети одељак 4.5).

Потребан је опрез када се цилостазол користи истовремено са било којим леком за снижавање крвног притиска, због тога што постоји могућност настанка адитивног хипотензивног дејства са рефлексном тахикардијом, видети такође одељак 4.8.

Потребан је опрез када се цилостазол истовремено користи са било којим другим инхибитором агрегације тромбоцита. Видети одељке 4.3 и 4.5.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Инхибитори агрегације тромбоцита

Цилостазол је инхибитор фосфодиестеразе тип 3 (PDE III) са антиромбоцитним дејством. У клиничкој студији на здравим добровољцима, цилостазол је примењен у дози од 150 mg два пута дневно током пет дана, при чему није дошло до продужења времена крварења.

Ацетилсалицилна киселина (ASA)

Краткотрајна (≤ 4 дана) истовремена примена ASA са цилостазолом указује на повећање инхибиције ADP (аденозин-дифосфата) индуковане *ex vivo* агрегације тромбоцита за 23-25%, у поређењу са применом само ASA.

Не постоји јасна тенденција веће учесталости хеморагијских нежељених дејстава код пацијената који истовремено узимају цилостазол и ASA у поређењу са пацијентима који узимају плацебо и еквивалентне дозе ASA.

Клопидогрел и други антитромбоцитни лекови

Истовремена примена цилостазола и клопидогрела није имала никакав утицај на број тромбоцита, протромбинско време (РТ) или активирано парцијално тромбoplastинско време (аРТТ). Сви здрави добровољци у студији су имали продужено време крварења при примени само клопидогрела и истовремена примена са цилостазолом није резултовала значајним додатним ефектом на време крварења. Саветује се опрез при истовременој примени цилостазола са било којим другим леком који инхибира агрегацију тромбоцита. Треба размотрити праћење времена крварења у одређеним временским интервалима у току терапије. Лечење цилостазолом је контраиндиковано код пацијената који користе два или више додатних антитромбоцитних/антикоагулантних лекова (видети одељак 4.3).

CASTLE студија је показала већу учесталост крварења при истовременој примени клопидогрела, ASA и цилостазола.

Орални антикоагулантни лекови слични варфарину

Клиничка студија у којој је примењивана само једна доза лека показала је да нема инхибиције метаболизма варфарина нити ефекта на параметре коагулације (РТ, аРТТ, време крварења). Међутим, саветује се опрез при истовременој примени цилостазола и неког антикоагулантног лека и потребно је често праћење ових пацијената како би се смањила могућност крварења.

Терапија цилостазолом је контраиндикована код пацијената који користе два или више додатних антитромбоцитних/антикоагулантних лекова (видети одељак 4.3).

Инхибитори ензимског система цитохрома Р-450 (СYP)

Цилостазол се у великој мери метаболише преко СYP ензимског система, нарочито преко ензима СYP3A4 И и СYP2C19 и у мањем обиму преко ензима СYP1A2. Дехидро- метаболит, који је 4 -7 пута снажнији од цилостазола у инхибицији агрегације тромбоцита, изгледа да се првенствено формира преко ензима СYP3A4. Метаболит 4'- транс-хидрокси, чија активност износи 1/5 активности цилостазола, изгледа да се првенствено формира преко ензима СYP2C19. Према томе, лекови који инхибирају ензим СYP3A4 (нпр. неки макролиди, антимиотици деривати азола, инхибитори протеазе) или ензим СYP2C19 (попут инхибитора протонске пумпе) повећавају укупну фармаколошку активност и тиме могу да потенцирају нежељена дејства цилостазола. Због тога се код пацијената који истовремено користе снажне инхибиторе ензима СYP3A4 или СYP2C19 препоручује доза цилостазола од 50 mg два пута дневно (видети одељак 4.2).

Примена цилостазола са еритромицином (инхибитор ензима СYP3A4) доводи до повећања површине испод криве концентрације лека у функцији времена (ПМК) цилостазола за 72%, што је праћено повећањем ПМК-а дехидрометаболизма за 6% и повећањем ПМК-а 4'-транс-хидрокси метаболизма за 119%.

Према вредностима ПМК-а, укупна фармаколошка активност цилостазола се повећава за 34% при истовременој примени са еритромицином. На основу ових података, при истовременој примени са еритромицином и сличним лековима (нпр. кларитромицин) препоручује се доза цилостазола од 50 mg два пута на дан.

Истовремена примена кетоконазола (инхибитор ензима СYP3A4) и цилостазола доводи до повећања ПМК-а цилостазола за 117%, уз смањење ПМК-а дехидро- метаболизма за 15% и повећање ПМК-а 4'-транс-хидрокси метаболизма за 87%. На основу ПМК-а, укупна фармаколошка активност цилостазола се повећава за 35% при истовременој примени са кетоконазолом. На основу ових података, при истовременој примени са кетоконазолом и сличним лековима (нпр. итраконазол) препоручује се доза цилостазола од 50 mg два пута на дан.

Истовремена примена цилостазола са дилтиаземом (слаб инхибитор ензима CYP3A4) доводи до повећања ПИК-а цилостазола за 44%, уз повећање ПИК-а дехидро- метаболита за 4% и повећање ПИК-а 4'-транс-хидрокси метаболита за 43%.

На основу ПИК-а, укупна фармаколошка активност цилостазола се повећава за 19% при истовременој примени са дилтиаземом. На основу ових података, није потребно прилагођавање дозе.

Примена појединачне дозе од 100mg цилостазола са 240 mL сока од грејпфрута (инхибитор интестиналног ензима CYP3A4) нема значајан ефекат на фармакокинетику цилостазола. На основу ових података, није потребно прилагођавање дозе. Клинички значајан ефекат на цилостазол је и даље могућ при примени већих количина сока од грејпфрута.

Примена цилостазола са омепразолом (инхибитор ензима CYP2C19) доводи до повећања ПИК-а цилостазола за 22%, уз повећање ПИК-а дехидро- метаболита за 68% и смањење ПИК-а 4'-транс-хидрокси метаболита за 36%. На основу ПИК-а, укупна фармаколошка активност цилостазола се повећава за 47% при истовременој примени са омепразолом. На основу ових података, при истовременој употреби са омепразолом препоручује се доза цилостазола од 50 mg два пута на дан.

Супстрати ензимског система цитохрома P-450

Показало се да цилостазол повећава ПИК ловастатина (осетљив супстрат за ензим CYP3A4) и његове β-хидрокси киселине за 70%. Саветује се опрез при истовременој примени цилостазола са супстратима за CYP3A4 који имају мали терапијски индекс (нпр. цисаприд, халофантрин, пимозид, ергот деривати). Саветује се опрез у случају истовремене примене цилостазола са статинима који се метаболишу преко CYP3A4, као што су нпр. симвастатин, аторвастатин и ловастатин.

Индуктори ензимског система цитохрома P-450

Утицај индуктора ензима CYP3A4 и CYP2C19 (као што су карбамазепин, фенитоин, рифампицин и кантарион) на фармакокинетику цилостазола није процењиван. Антитромбоцитни ефекат се теоретски може променити те је због тога потребно пажљиво пратити пацијенте који истовремено користе цилостазол и индукторе ензима CYP3A4 и CYP2C19.

Клиничка испитивања су показала да пушење (које индукује ензим CYP1A2) смањује концентрацију цилостазола у плазми за 18%.

Друге могуће интеракције

Потребан је опрез када се цилостазол истовремено користи са било којим леком за снижавање крвног притиска, због тога што постоји могућност развоја адитивног хипотензивног дејства са рефлексном тахикардијом.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Не постоје адекватни подаци о употреби цилостазола код трудница. Испитивања на животињама су показала репродуктивну токсичност (видети одељак 5.3). Могући ризик за људе није познат. Лек Anastazza се не сме употребљавати током трудноће (видети одељак 4.3).

Дојење

Испитивања на животињама су показала да се цилостазол излучује у мајчино млеко. Није познато да ли се цилостазол излучује у мајчино млеко код људи. Због могућег штетног ефекта на одојче чије мајке се лече цилостазолом, не препоручује се примена цилостазола за време дојења.

Плодност

Цилостазол реверзибилно изазива оштећење плодности женки мишева, али не и код других врста животиња (видите одељак 5.3). Клинички значај је непознат.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Цилостазол може узроковати вртоглавицу и зато пацијенте треба упозорити да буду опрезни пре почетка управљања возилом и руковања машинама.

4.8. Нежељена дејства

Најчешће пријављене нежељене реакције у клиничким испитивањима биле су главобоља (код >30% случајева), дијареја и неуобичајене столице (код >15% случајева у сваком). Ове реакције су биле обично благог до умереног интензитета и понекад су биле ублажене смањењем примењене дозе. Нежељене реакције пријављене у клиничким студијама и постмаркетиншком периоду налазе се у табели у наставку.

Учесталост нежељених реакција је дефинисана на следећи начин:

Веома честа	($\geq 1/10$)
Честа	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Повремена	($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
Ретка	($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Веома ретка	($< 1/10000$),

Учесталост непозната (не може се проценити на основу доступних података).

Учесталост нежељених реакција, које су забележене у постмаркетиншком периоду, означена је као непозната (не може се проценити на основу доступних података).

Поремећаји крви и лимфног система	Често Повремено Ретко Непознато	Екхимозе Анемија Продужено време крварења, тромбоцитенија Склоност ка крварењу, тромбоцитопенија, гранулоцитопенија, агранулоцитоза, леукопенија, панцитопенија, апластична анемија
Поремећаји имунског система	Повремено	Алергијска реакција
Поремећаји метаболизма и исхране	Често Повремено	Едем (периферни, лица), анорексија Хипергликемија, дијабетес мелитус
Психијатријски поремећаји	Повремено	Анксиозност
Поремећаји нервног система	Веома често Често Повремено Непознато	Главобоља Вртоглавица Инсомнија, неуобичајени снови Пареза, хипоестезија
Поремећаји ока	Непознато	Конјунктивитис
Поремећаји уха и лабиринта	Непознато	Тинитус
Кардиолошки поремећаји	Често Повремено	Палпитације, тахикардија, ангина пекторис, аритмија, вентрикуларне екстрасистоле Инфаркт миокарда, атријална фибрилација, конгестивна срчана слабост,

		суправентрикуларна тахикардија, вентрикуларна тахикардија, синкопа
Васкуларни поремећаји	Повремено	Крварење у оку, епистакса, гастроинтестинално крварење, неспецифично крварење, ортостатска хипотензија
	Непознато	Валунзи, хипертензија, хипотензија, церебрално крварење, крварење у плућима, крварење у мишићима, крварење у респираторном тракту, поткожно крварење
Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји	Често	Ринитис, фарингитис
	Повремено	Диспнеа, пнеумонија, кашаљ
	Непознато	Интерстицијална пнеумонија
Гастроинтестинални поремећаји	Веома често	Дијареја, неубичајене столице
	Често	Мучнина и повраћање, диспепсија, надимање, абдоминални бол
	Повремено	Гастритис
Хепатобилијарни поремећаји	Непознато	Хепатитис, поремећај функције јетре, жутица
Поремећаји коже и поткожног ткива	Често	Осип, пруритис
	Непознато	Екцем, ерупције на кожи, <i>Stevens-Johnson</i> -ов синдром, токсична епидермална некролиза, уртикарија
Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива	Повремено	Миалгија
Поремећаји бубрега и уринарног система	Ретко	Бубрежна инсуфицијенција, оштећење функције бубрега
	Непознато	Хематурија, полакиурија
Општи поремећаји и реакције на месту примене	Често	Бол у грудима, астенија
	Повремено	Дрхтавица, слабост
	Непознато	Пирексија, бол
Испитивања	Непознато	Повећање вредности мокраћне киселине, повећање вредности урее у крви, повећање вредности креатинина у крви

Забележен је пораст учесталости палпитација и периферних едема када се цилостазол комбинује са другим вазодилаторима који узрокују рефлексну тахикардију (нпр. блокатори калцијумских канала из групе дихидропиридина).

Главобоља је била једино нежељено дејство због којег је код $\geq 3\%$ лечених пацијената терапија била прекинута. Други чешћи узроци прекида терапије били су палпитације и дијареја (укупно 1,1%).

Цилостазол сам по себи може допринети повећању ризика од крварења, а овај ризик може да се повећа код истовремене примене цилостазола са другим леком који има такав потенцијал.

Ризик од интраокуларног крварења може бити већи код пацијената који болују од дијабетеса.

Дијареја и палпитације се чешће јављају код пацијената старијих од 70 година.

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
факс: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Подаци о акутном предозирању код људи су ограничени. Знаци и симптоми који би се могли очекивати су тешка главобоља, дијареја, тахикардија и евентуално срчане аритмије.

Пацијенте треба посматрати и предузети супортивне мере. По потреби, желудац треба испразнити изазивањем повраћања или гастричном лаважом.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

Фармакотерапијска група: Антитромботичка средства (антикоагуланси), инхибитори агрегације тромбоцита, искључујући хепарин.

АТЦ шифра: B01AC23

5.1. Фармакодинамски подаци

Подаци добијени на основу девет плацебом контролисаних студија (где је 1634 пацијента било изложено цилостазолу) показали су да цилостазол побољшава способност вежбања при чему су процењиване промене у апсолутној клаудикационој раздаљини (енгл. *Absolute Claudication Distance* - ACD, или максимална дистанца коју пацијент пређе) и иницијалној клаудикационој раздаљини (енгл. *Initial Claudication Distance* - ICD или дистанца коју пацијент пређе без бола), приликом тестирања на покретној траци. Након 24 недеље лечења, при примени цилостазола од 100 mg два пута дневно, повећање средње ACD вредности је у просеку износило 60,4 -129,1 метара, док је повећање средње ICD вредности у просеку износило 47,3 - 93,6 метара.

Мета анализе засноване на процењеним средњим вредностима разлика примећеним у девет студија указале су на значајно свеобухватно побољшање у односу на почетно стање, од 42 m у максималној дистанци коју пацијент пређе (ACD) при примени цилостазола у дози од 100 mg два пута дневно, у односу на побољшање виђено при примени плацеба. Ово одговара релативном побољшању од 100% у односу на плацебо. Овај ефекат је мање изражен код пацијената са дијабетесом него код пацијената који немају дијабетес.

Испитивања на животињама показала су да цилостазол има вазодилататорни ефекат, а код људи је овај ефекат демонстриран у малој студији спроведеној на мушкарцима код којих је мерен проток крви кроз чланак оклузивном венском плетизмографијом. Такође, цилостазол инхибира пролиферацију глатких мишићних ћелија код пацова и глатке мишићне ћелије човека *in vitro*, и инхибира реакцију ослобађања тромбоцита код фактора раста који потиче од тромбоцита и PF-4 у хуманим тромбоцитима.

Испитивања спроведена на животињама и на човеку (*in vivo* и *ex vivo*) показала су да цилостазол доводи до реверзибилне инхибиције агрегације тромбоцита. Инхибиција је ефикасна према низу агрегацијских фактора (укључујући хемодинамски стрес, арахидонску киселину, колаген, ADP и адреналин); код људи инхибиција траје и до 12 сати, а при престанку употребе цилостазола до обнављања агрегације долази унутар 48-96 сати, без повратне хиперагрегабилности. Код пацијената који су узимали цилостазол испитан је ефекат лека на циркулишуће липиде у плазми. Након 12 недеља, у поређењу са плацебом, примена цилостазола у дози од 100 mg два пута дневно, довела је до смањења нивоа триглицерида за 0,33 mmol/L (15%) и повећања HDL-холестерола за 0,10 mmol/L (10%).

Рандомизована, двоструко слепа, плацебом контролисана студија фазе IV, спроведена је у циљу процене дугорочног ефекта цилостазола са фокусом на морталитет и безбедност. Укупно 1439 пацијената са интермитентном клаудикацијом и без срчане инсуфицијенције лечено је цилостазолом или плацебом у трајању до 3 године. У односу на морталитет, Kaplan-Meier-ова учесталост догађаја са смртним исходом у току праћења од 36 месеци, са средњим временом узимања лека од 18 месеци износила је 5,6% (95% CI; 2,8% до 8,4%) за цилостазол и 6,8% (95% CI; 1,9% до 11,5%) за плацебо. Дуготрајна примена цилостазола није указала на повећану забринутост у погледу његове безбедности.

5.2. Фармакокинетички подаци

Након вишеструких доза цилостазола од 100 mg два пута дневно, код пацијената са периферном васкуларном болешћу, стање равнотеже се постиже у року од 4 дана.

Повећање вредности C_{max} цилостазола и његових примарних циркулишућих метаболита расте мање од пропорционалног са повећањем доза. Међутим, повећање ПИК-а цилостазола и његових метаболита је приближно пропорционално дози.

Полувреме елиминације цилостазола је 10,5 сати. Постоје два главна метаболита: дехидро-цилостазол и 4'-транс-хидрокси цилостазол који имају слично полувреме елиминације. Дехидро- метаболит је 4-7 пута јачи од цилостазола у инхибицији агрегације тромбоцита, а јачина 4'-транс-хидрокси метаболита износи 1/5 од јачине цилостазола. Коцентрације у плазми (мерено помоћу ПИК-а) дехидро- и 4'-транс-хидрокси метаболита су ~41% и ~12% од концентрације цилостазола.

Цилостазол се првенствено елиминише метаболизмом, а затим уринарном екскрецијом метаболита. Главни изоензими укључени у метаболизам су цитохром P-450 CYP3A4, у мањем обиму CYP2C19 и у још мањем обиму CYP1A2.

Примарни пут елиминације је урином (74%), а остатак се излучује фецесом. Немерљиве количине непромењеног цилостазола се излучују урином, а мање од 2% дозе лека се излучује као метаболит дехидро-цилостазол. Приближно 30% дозе лека излучује се урином као 4'-транс-хидрокси метаболит. Преостала количина се излучује у облику метаболита од којих ниједан не износи више од 5% од укупно излучене количине.

Цилостазол се 95-98% везује за протеине плазме, првенствено за албумин. Процент везивања метаболита за протеине је 97,4% за дехидро-метаболит и 66% за 4'-транс-хидрокси метаболит.

Нема доказа о томе да цилостазол индукује микрозомалне ензиме јетре.

Старост и пол у здравој популацији узраста од 50 – 80 година не утичу значајно на фармакокинетику цилостазола и његових метаболита.

Код особа са тешким оштећењем функције бубрега, слободна фракција цилостазола била је виша за 27%, а C_{\max} и ПИК били су нижи за 29%, односно 39% у односу на особе са нормалном реналном функцијом. C_{\max} и ПИК дехидро- метаболита били су за 41%, односно 47% нижи код особа са тешком реналном инсуфицијенцијом у односу на особе са нормалном реналном функцијом. C_{\max} и ПИК 4'-транс-хидрокси цилостазола били су за 173% односно 209% виши код особа са тешком реналном инсуфицијенцијом. Лек се не сме примењивати код пацијената са клиренсом креатинина < 25 mL/мин (видети одељак 4.3).

Нема података код пацијената са умереним до тешким оштећењем јетре и будући да се цилостазол у великој мери метаболише од стране ензима јетре, контраиндикувана је примена код ових пацијената (видети одељак 4.3).

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Цилостазол и неколико његових метаболита су инхибитори фосфодиестеразе III који супримирају деградацију cAMP-а, доводећи до повећања cAMP -а у различитим ткивима, укључујући тромбоците и крвне судове. Као и други лекови који имају позитиван инотропни и вазодилаторни ефекат, цилостазол изазива кардиоваскуларно оштећење код паса. Оваква оштећења нису забележена код пацова или мајмуна и сматра се да су она специфична за врсту. Испитивање QTc интервала код паса и мајмуна показало је да не постоји продужење QTc интервала након употребе цилостазола или његових метаболита.

Студије мутагености су биле негативне у тесту генске мутације на бактеријама, репарацији бактеријске ДНК, тесту генске мутације на ћелијама сисара и хромозомским аберацијама коштане сржи код мишева *in vivo*. У *in vitro* тестовима на јајним ћелијама кинеског хрчка цилостазол је довео до слабог, али значајног пораста учесталости хромозомске аберације. Није дошло до појаве необичних неоплазија у двогодишњим студијама канцерогености при орално примењеним дозама до 500 mg/kg/дан код пацова и до 1000 mg/kg/дан код мишева.

Код пацова, примена лека током гравидитета довела је до смањења телесне масе фетуса. Поред тога, код примене великих доза забележен је пораст броја фетуса са спољашњим, висцералним и скелетним абнормалностима. При примени мањих доза забележено је успорено окоштавање (ретардација осификације). Изложеност леку у касном гравидитету довела је до повећане учесталости мртворођених и плода са нижом телесном масом. Повећана учесталост успореног окоштавања стернума забележена је код кунџа.

Цилостазол инхибира *in vitro* сазревање ооцита код мишева, а код женки мишева изазвао је реверзибилно оштећење плодности. Нису забележени ефекти на плодност пацова или нехуманих примата. Релевантност за људе није позната.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Скроб, кукурузни
Целулоза, микрокристална
Хипромелоза 5/6 сР
Кармелоза-калцијум
Магнезијум-стеарат

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Овај лек не захтева посебне услове чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање је PVC/Al блистер који садржи 30 таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 30 таблета (1 блистер) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Праховска 3, Београд

8. БРОЈ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број дозволе: 515-01-00701-17-002

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 21.05.2018.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Мај, 2018