

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cilostazol LEK-AM, 50 mg, tabletki
Cilostazol LEK-AM, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cilostazol LEK-AM, 50 mg, tabletki
Jedna tabletka zawiera 50 mg cylostazolu (*Cilostazolium*).

Cilostazol LEK-AM, 100 mg, tabletki
Jedna tabletka zawiera 100 mg cylostazolu (*Cilostazolium*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Cilostazol LEK-AM, 50 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, płaskie, okrągłe tabletki, z wytłoczoną literą „C” po jednej stronie tabletki.

Cilostazol LEK-AM, 100 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, płaskie, okrągłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cilostazol LEK-AM 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).

Cilostazol LEK-AM 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 .
Cilostazol LEK-AM należy przyjmować 30 minut przed śniadaniem i wieczornym posiłkiem.
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 ocenić stan pacjenta po 3 miesiącach leczenia w celu ewentualnego przerwania leczenia cylostazolem, jeżeli nie obserwuje się 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 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).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności cylostazolu u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z kliresem kreatyniny >25 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Stosowanie cylostazolu u pacjentów z kliresem kreatyniny ≤ 25 ml/min jest przeciwwskazane.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodną chorobą wątroby. Brak jest danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Cylostazol jest w znacznym stopniu metabolizowany przez enzymy wątrobowe, dlatego jego stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cylostazol 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,
- Cięża,
- Pacjenci ze stwierdzoną skłonnością do krwawień (np. aktywne wrzody trawienne, niedawno przeżyty [w ciągu ostatnich 6 miesięcy] udar krwotoczny, proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, niedostatecznie kontrolowane nadciśnienie tętnicze),
- Pacjenci z częstoskurczem komorowym, migotaniem komór lub wieloogniskową ekstrasystolią komorową w wywiadzie, bez względu na to, czy są odpowiednio leczeni oraz pacjenci z wydłużonym odstępem QTc,
- Pacjenci z ciężką tachyarytmią w wywiadzie,
- Pacjenci jednocześnie otrzymujący co najmniej dwa dodatkowe leki przeciwplatekowe lub przeciwzakrzepowe (np. kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, heparyna, warfaryna, acenokumarol, dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban),
- Pacjenci z niestabilną dusznicą bolesną, po przebyciu zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po interwencji w obrębie naczyń wieńcowych w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

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, kołatanie serca, tachyarytmię i (lub) niedociśnienie tętnicze. Częstotliwość rytmu serca zwiększa się podczas leczenia cylostazolem o około 5 do 7 uderzeń/min, co u pacjentów z grupy ryzyka może 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, lub interwencją na naczyniach wieńcowych w ciągu ostatnich 6 miesięcy, lub z ciężką tachyarytmią w wywiadzie (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 skłonności do powstawania siniaków podczas leczenia. Jeśli wystąpi krwawienie do siatkówki, stosowanie cylostazolu należy przerwać. Dalsze informacje dotyczące ryzyka krwawień są przedstawione w punktach 4.3 oraz 4.5.

Ponieważ cylostazol hamuje agregację płytek krwi, 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 przeciwplatekcyjne 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 rozwój 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 bezzwłocznie przerwać.

U pacjentów otrzymujących silne inhibitory izoenzymów CYP3A4 i CYP2C19 wykazano zwiększone stężenie cylostazolu w osoczu. W takich przypadkach zaleca się podawanie cylostazolu 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 ciśnienie tętnicze krwi, ze względu na możliwość wystąpienia addytywnego działania hipotensyjnego z odruchową tachykardią. Patrz również punkt 4.8.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cylostazolu z dowolnymi innymi lekami hamującymi agregację płytek. Patrz punkty 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 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 występowania krwotocznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących cylostazol i ASA w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo i równoważne dawki ASA.

Klopidogrel i inne leki przeciwplatekcyjne

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 podczas monoterapii klopidogrelem, a jednoczesne podawanie z cylostazolem nie miało znaczącego dodatkowego wpływu na czas krwawienia. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cylostazolu z jakimkolwiek lekiem hamującym agregację płytek. Należy rozważyć okresowe monitorowanie czasu krwawienia. Stosowanie cylostazolu jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących jednocześnie co najmniej dwa dodatkowe leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.3).

W badaniu CASTLE obserwowano zwiększoną częstość występowania krwotoków podczas jednoczesnego stosowania klopidogrelu, ASA i cylostazolu.

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). Jednak zaleca się ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie cylostazol i dowolny inny lek przeciwzakrzepowy. W celu ograniczenia możliwości krwawienia konieczne jest częste monitorowanie.

Leczenie cylostazolem jest przeciwwskazane u pacjentów jednocześnie otrzymujących 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, leki hamujące aktywność izoenzymów CYP3A4 (np. niektóre makrolidy, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteaz) lub CYP2C19 (takie jak 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%, czemu towarzyszyło zwiększenie wartości AUC dehydrometabolitu o 6% i 4'-trans-hydroksymetabolitu o 119%. Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego razem z erytromycyną zwiększa się o 34%. Na podstawie tych danych, zalecana dawka cylostazolu podczas jednoczesnego podawania z erytromycyną i podobnymi lekami (np. klarytromycyną) wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) i cylostazolu 100 mg powodowało zwiększenie wartości AUC cylostazolu o 117%, czemu towarzyszyło zmniejszenie wartości AUC dehydrometabolitu o 15% oraz zwiększenie AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu o 87%. Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego razem z ketokonazolem zwiększa się o 35%. Na podstawie tych danych, zalecana dawka cylostazolu podczas jednoczesnego podawania 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%, czemu towarzyszyło zwiększenie wartości AUC dehydrometabolitu o 4% i zwiększenie AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu o 43%. Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, 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. Możliwe jest jednak, że większe ilości soku grejpfrutowego będą miały klinicznie istotny wpływ na cylostazol.

Podanie cylostazolu z omeprazolem (inhibitor CYP2C19) zwiększyło wartość AUC cylostazolu o 22%, czemu towarzyszyło zwiększenie wartości AUC dehydrometabolitu o 68% i zmniejszenie AUC 4'-trans-hydroksymetabolitu o 36%. Na podstawie oceny AUC można stwierdzić, że całkowita aktywność farmakologiczna cylostazolu podawanego razem z omeprazolem zwiększa się o 47%. Na podstawie tych danych, zalecana dawka cylostazolu podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

Substraty enzymów cytochromu P-450

Wykazano, że cylostazol zwiększa wartość AUC lowastatyny (czuły substrat dla CYP3A4) i jej beta-hydroksykwasu o 70%. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania cylostazolu z substratami dla CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. 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 (takich jak karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna i dziurawiec) na farmakokinetykę cylostazolu. Teoretycznie jednoczesne stosowanie cylostazolu i induktorów CYP3A4 i CYP2C19 może zmienić działanie przeciwpłytkowe, dlatego podczas skojarzonego leczenia należy je uważnie monitorować.

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

Inne możliwe interakcje

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 Cilostazol LEK-AM 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 mleka kobiecego. Z uwagi na potencjalne szkodliwe działanie u nowonarodzonego dziecka karmionego piersią przez matkę poddawaną leczeniu, nie zaleca się stosowania produktu Cilostazol LEK-AM w okresie karmienia piersią.

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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cylostazol może wywoływać zawroty głowy, dlatego pacjentów należy powiadomić o konieczności zachowania ostrożności przed podjęciem decyzji o 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 miały zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego i niekiedy ulegały ograniczeniu po zmniejszeniu dawki.

Działania niepożądane zgłaszane 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 zaobserwowanych 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	Obrzęk (obwodowy, twarzy), brak łaknienia
	Niezbyt często	Hiperglikemia, cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Stany lękowe
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, częstoskurcz, dusznica bolesna, arytmia, dodatkowe skurcze komorowe
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz komorowy, omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Krwotok w gałce ocznej, krwawienie z nosa, krwotok w przewodzie pokarmowym, krwotok nieokreślony, niedociśnienie ortostatyczne
	Częstość nieznana	Uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, krwotok mózgowy, krwotok płucny, krwotok w mięśniach, krwotok w drogach oddechowych, krwotok w tkance podskórnej
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, wzdęcie z oddawaniem gazów, 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 i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
	Częstość nieznana	Krwiomocz, częstomocz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w klatce piersiowej, astenia
	Niezbym często	Dreszcze, złe samopoczucie
	Częstość nieznana	Gorączka, ból
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Podwyższone stężenie kwasu moczowego, podwyższone stężenie mocznika we krwi, podwyższone stężenie 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. dihydropirydynowe 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% pacjentów).

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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.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, częstoskurcz i potencjalnie zaburzenia rytmu serca.

Pacjentów należy objąć obserwacją i zapewnić im 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: B01AC23

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, ang. *Absolute Claudication Distance*, czyli maksymalny odcinek marszu) oraz początkowego dystansu chromania (ICD, ang. *Initial Claudication Distance*, 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, podczas gdy średni przyrost wartości ICD wynosił 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 pacjentów z cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że cylostazol ma działanie rozszerzające naczynia. Działanie to 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 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 krwi. 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, 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 pacjentów z chromaniem przestankowym i bez niewydolności serca. W odniesieniu do śmiertelności zaobserwowany 36-miesięczny wskaźnik zdarzeń Kaplana-Meiera dla zgonów podczas stosowania badanego leku, przy medianie czasu stosowania badanego leku 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 leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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. Dehydrometabolit i 4'-trans-hydroksymetabolit wiążą się z białkami odpowiednio w 97,4% i 66%.

Metabolizm

Główne izoenzymy uczestniczące w metabolizmie cylostazolu to izoenzymy układu cytochromu P450: CYP3A4, w mniejszym stopniu CYP2C19 i w jeszcze mniejszym stopniu CYP1A2. Lek ma dwa istotne metabolity: dehydrocylostazol i 4'-trans-hydroksycylostazol. Działanie przeciwaagregacyjne 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 krwi (mierzone na podstawie AUC) wynoszą odpowiednio ~41% i ~12% stężeń cylostazolu.

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

Eliminacja

Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji cylostazolu wynosi 10,5 godziny. Dwa istotne metabolity: dehydrometabolit i 4'-trans-hydroksymetabolit mają podobne pozorne okresy półtrwania.

Cylostazol jest eliminowany głównie poprzez metabolizm i późniejsze wydalenie metabolitów w moczu. Cylostazol jest wydalany głównie w moczu (74%), a pozostała część z kałem. Nie udało się wykryć niezmiennego cylostazolu w moczu, 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 zwiększa się mniej niż proporcjonalnie. Natomiast wartość AUC dla cylostazolu i jego metabolitów zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie wraz ze wzrostem 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% 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% niższe u pacjentów z 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% wyższe u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego nie wolno podawać pacjentom z klirensiem kreatyniny <25 ml/min (patrz punkt 4.3).

Brak jest danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ cylostazol jest w znacznym stopniu metabolizowany przez enzymy wątrobowe, produktu leczniczego nie wolno 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 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 słabe, ale znaczące zwiększenie 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/dobę i u myszy w dawkach do 1000 mg/kg/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 nieznane.

U szczurów otrzymujących cylostazol w trakcie ciąży występowało zmniejszenie masy płodu. Ponadto, po podaniu dużych dawek odnotowano zwiększenie liczby płodów z nieprawidłowościami zewnętrznymi, trzewnymi i szkieletowymi. Po mniejszych dawkach obserwowano opóźnienie kostnienia. Ekspozycja w późnym okresie ciąży prowadziła do zwiększonej częstości obumarcia płodu i mniejszej masy potomstwa. U szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania opóźnienia kostnienia mostka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna 101
Skrobia żelowana, kukurydziana
Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna 102
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dawka 50 mg - blistry PAP/Aluminium/PVC, zawierające 10 lub 14 tabletek, umieszczone w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 120 tabletek.

Dawka 100 mg - blistry PAP/Aluminium/PVC lub Aluminium/PVC, zawierające 10 lub 14 tabletek, umieszczone w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 28, 56, 60, 84, 90 lub 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowińska 14A
05-170 Zakroczym

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cilostazol LEK-AM, 50 mg, tabletki: 24516
Cilostazol LEK-AM, 100 mg, tabletki: 24517

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.01.2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.05.2022 r.

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