

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Noclaud 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje cilostazolium 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé nebo téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami, bez zápachu nebo téměř bez zápachu, bez prasklin, skvrn a cizích látek na povrchu, se stylizovaným E a kódem 602 vyraženými na jedné straně a bez znaku na druhé straně. Průměr tablet je asi 8 mm, tablety nejsou vyšší než 3,23 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Noclaud je indikován k prodloužení maximální vzdálenosti, kterou mohou bez bolesti ujít pacienti s intermitentní klaudikací, kteří nemají klidové bolesti a známky nekrózy periferních tkání (onemocnění periferních tepen, stadium II podle Fontaina).

Noclaud je indikován ve druhé linii léčby u pacientů, u nichž úprava životního stylu (včetně skončení s kouřením a programů cvičení [pod dohledem]) a další vhodné intervence nevedly k dostatečnému zlepšení symptomů intermitentní klaudikace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka cilostazolu je 100 mg dvakrát denně.

Léčba cilostazolem má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou intermitentní klaudikace (viz také bod 4.4).

Lékař má pacienta po 3 měsících léčby znovu vyšetřit z důvodu případného ukončení léčby cilostazolem v případě, že je účinek léčby nedostatečný nebo nedošlo ke zlepšení symptomů onemocnění.

Pacienti léčení cilostazolem mají pokračovat v úpravě svého životního stylu (skončení s kouřením a cvičení) a ve farmakologických zásazích (jako snižování hladiny lipidů a antiagregační léčba), aby bylo sníženo riziko kardiovaskulárních příhod. Cilostazol není náhradou za takovou léčbu.

U pacientů, jimž jsou podávány léky, které silně inhibují CYP3A4, například některé makrolidy, azolová antimykotika, inhibitory proteázy nebo léky, které silně inhibují CYP2C19, například omeprazol, se doporučuje snížení dávky na 50 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 4.5). Přípravek Noclaud v síle 50 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem

cilostazolu v síle 50 mg.

Starší pacienti

Na dávkování u starších pacientů nejsou žádné zvláštní požadavky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost cilostazolu u dětí nebyla dosud stanovena.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu >25 ml/min není nezbytná žádná úprava dávky. U pacientů s clearance kreatininu ≤ 25 ml/min je cilostazol kontraindikován.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nezbytná žádná úprava dávky. Pro pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Protože je cilostazol ve velké míře metabolizován jaterními enzymy, jeho podávání pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater je kontraindikováno.

Způsob podání

Cilostazol se užívá 30 minut před snídaní a večeří. Bylo prokázáno, že užívání cilostazolu s jídlem zvyšuje maximální koncentrace (C_{max}) cilostazolu v plazmě, což může provázet zvýšená četnost nežádoucích reakcí.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce ledvin: clearance kreatininu ≤ 25 ml/min
- Středně těžká nebo těžká porucha funkce jater
- Městnavé srdeční selhání
- Těhotenství
- Pacienti se známou predispozicí ke krvácení (např. aktivní peptické vředy, nedávná [do šesti měsíců] krvácivá cévní mozková příhoda, proliferativní diabetická retinopatie, špatně kompenzovaná hypertenze)
- Pacienti s komorovou tachykardií, komorovou fibrilací nebo multifokálními komorovými ektopickými rytmy v anamnéze, ať již s adekvátní léčbou nebo bez ní, a pacienti s prodloužením intervalu QT_c
- Pacienti s anamnézou závažné tachyarytmie
- Pacienti současně léčení dvěma nebo více antiagregancii nebo antikoagulancii (např. kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, heparin, warfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroxaban a apixaban)
- Pacienti s nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu během posledních 6 měsíců nebo koronární intervencí v posledních 6 měsících.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vhodnost léčby cilostazolem je nutné pečlivě posoudit společně s jinými možnostmi léčby, jako je například revaskularizace.

Na základě mechanismu účinku může cilostazol vyvolat tachykardii, palpitaci, tachyarytmii, a/nebo hypotenzi. Zvýšení srdeční frekvence související s cilostazolem je přibližně 5 až 7 tepů za minutu; u rizikových pacientů může být následkem toho vyvolána angina pectoris.

Pacienti se zvýšeným rizikem závažných koronárních nežádoucích příhod v důsledku zvýšené srdeční frekvence, např. pacienti se stabilní koronární nemocí, musí být během léčby cilostazolem pečlivě sledováni, zatímco použití cilostazolu u pacientů s nestabilní anginou pectoris nebo infarktem myokardu/koronární intervencí během posledních 6 měsíců nebo anamnézou závažné tachyarytmie je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Při předepisování cilostazolu pacientům se síňovou nebo komorovou ektopií a pacientům s fibrilací

nebo tachyarytmií síní je nutná opatrnost.

Pacienty je nutno upozornit, aby během léčby hlásili jakoukoli krvácivou epizodu nebo snadný vznik modřin. Při krvácení do sítnice je nutné podávání cilostazolu ukončit. Další informace o riziku krvácení viz body 4.3 a 4.5.

Protože cilostazol má inhibiční účinek na agregaci krevních destiček, je možné, že při chirurgickém zákroku se při jeho užívání zvýší riziko krvácení (a to i u malých chirurgických zákroků, jako je extrakce zubů). Pokud má pacient podstoupit elektivní chirurgický zákrok a antiagregační účinek u něj není nezbytný, je třeba přestat s podáváním cilostazolu 5 dní před zákrokem.

Vzácně nebo velmi vzácně byly hlášeny hematologické abnormality, mimo jiné trombocytopenie, leukopenie, agranulocytóza, pancytopenie a aplastická anémie (viz bod 4.8). U většiny pacientů se po vysazení cilostazolu stav upravil. V některých případech však měla pancytopenie a aplastická anémie fatální průběh.

Kromě hlášení epizod krvácení a snadného vzniku modřin je třeba pacienty požádat o okamžité nahlášení jakýchkoli známek, které by mohly svědčit o časném rozvoji krevní dyskrázie, jako jsou například horečky a bolesti v hrdle. Při podezření na infekci nebo jiných klinických známkách krevní dyskrázie je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz. Při klinickém nebo laboratorním průkazu hematologických abnormalit je nutno cilostazol okamžitě vysadit.

U pacientů, kterým jsou podávány silné inhibitory CYP3A4 nebo CYP2C19, byla prokázána zvýšená hladina cilostazolu v plazmě. V takových případech je doporučována dávka cilostazolu 50 mg dvakrát denně (další podrobnosti viz bod 4.5).

Při podávání cilostazolu spolu s jakoukoli látkou, která má potenciál snižovat krevní tlak, je nutná opatrnost, protože je možné, že se hypotenzní účinek prohloubí a dostaví se reflexní tachykardie. Viz též bod 4.8.

Při podávání cilostazolu spolu s jakýmikoli jinými látkami, které inhibují agregaci krevních destiček, je nutná opatrnost. Viz body 4.3 a 4.5.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory agregace krevních destiček

Cilostazol je inhibitor PDE III s antiagregačním účinkem. V klinické studii se zdravými subjekty dávka 150 mg cilostazolu podávaná dvakrát denně po dobu pěti dní nevedla k prodloužení doby krvácení.

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Krátkodobé (≤ 4 dny) současné podávání ASA s cilostazolem v porovnání s podáváním samotné ASA patrně vedlo k 23 až 25% zvýšení inhibice agregace krevních destiček indukované ADP *ex vivo*. U pacientů užívajících cilostazol a ASA nebyly pozorovány žádné zřetelné trendy k vyšší četnosti krvácivých nežádoucích účinků v porovnání s pacienty, kteří užívali placebo a odpovídající dávku ASA.

Klopidogrel a jiná antiagregancia

Souběžné podávání cilostazolu a klopidogrelu nemělo žádný vliv na počet krevních destiček, protrombinový čas (PT) ani aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Všichni zdraví účastníci studie měli prodlouženou dobu krvácení již při podávání samotného klopidogrelu a souběžné podávání s cilostazolem nemělo významný další účinek na dobu krvácení. Při podávání cilostazolu spolu s jakýmikoli lékem, který způsobuje inhibici agregace krevních destiček, je nutná opatrnost. Je nutné v pravidelných intervalech sledovat dobu krvácení. Léčba cilostazolem je kontraindikována u pacientů užívajících dva nebo více léků s antiagregačními/antikoagulačními účinky (viz bod 4.3). V klinické studii CASTLE byl pozorován zvýšený výskyt hemoragie při současném užívání klopidogrelu, ASA a cilostazolu.

Perorální antikoagulancia podobná warfarinu

V klinické studii s podáním jedné dávky nebyla pozorována inhibice metabolismu warfarinu ani vliv na parametry koagulace (PT, aPTT, doba krvácení). Je však nutná opatrnost u pacientů užívajících

kombinaci cilostazolu a jakéhokoli antikoagulancia a rovněž je nutné časté monitorování, které by snížilo možnost krvácení.

U pacientů užívajících dva nebo více léků s antiagregačními/antikoagulačními účinky je léčba cilostazolem kontraindikována (viz bod 4.3).

Inhibitory enzymů cytochromu P-450 (CYP)

Cilostazol je ve velké míře metabolizován enzymy CYP, zejména CYP3A4 a CYP2C19, a v menší míře CYP1A2. Dehydrometabolit, který je 4-7krát účinnější při inhibici agregace krevních destiček než cilostazol, je zřejmě tvořen převážně účinkem CYP3A4. 4'-trans-hydroxymetabolit, který má oproti cilostazolu pětinou účinnost, je patrně tvořen převážně CYP2C19. Proto léky, které způsobují inhibici CYP3A4 (například některé makrolidy, azolová antimykotika, inhibitory proteáz) nebo CYP2C19 (například inhibitory protonové pumpy, PPI), zvyšují celkovou farmakologickou aktivitu cilostazolu a mohly by mít potenciál zesilovat nežádoucí účinky cilostazolu. Z toho důvodu je u pacientů, kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A4 nebo CYP2C19, doporučena dávka 50 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Podání cilostazolu s erytromycinem (inhibitor CYP3A4) mělo za následek zvýšení AUC cilostazolu o 72 %, spolu s 6% zvýšením AUC dehydrometabolitu a 119% zvýšením AUC 4'-trans-hydroxymetabolitu.

Na základě AUC se celková farmakologická aktivita cilostazolu zvýšila při společném podávání s erythromycinem o 34 %. Na základě těchto dat je v přítomnosti erythromycinu a podobných léků (např. klarithromycinu) doporučená dávka cilostazolu 50 mg dvakrát denně.

Souběžné podání ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) s cilostazolem mělo za následek 117% zvýšení AUC cilostazolu, provázené 15% snížením AUC dehydrometabolitu a 87% zvýšením AUC 4'-trans-hydroxymetabolitu. Na základě AUC se při souběžném podávání s ketokonazolem zvýší celková farmakologická aktivita o 35 %. Na základě těchto dat je v přítomnosti ketokonazolu a podobných léků (např. itraconazolu) doporučená dávka cilostazolu 50 mg dvakrát denně.

Podávání cilostazolu spolu s diltiazemem (slabý inhibitor CYP3A4) vedlo ke zvýšení AUC cilostazolu o 44 %, provázené 4% zvýšením AUC dehydrometabolitu a 43% zvýšením AUC 4'-trans-hydroxymetabolitu. Na základě AUC se při souběžném podávání s diltiazemem zvýší celková farmakologická aktivita o 19 %. Na základě těchto dat není nutná žádná úprava dávky.

Podání jedné dávky 100 mg cilostazolu spolu s 240 ml grapefruitové šťávy (inhibitor metabolismu CYP3A4 ve střevní stěně) nemělo pozorovatelný účinek na farmakokinetiku cilostazolu. Na základě těchto dat není nutná žádná úprava dávky. I přesto je při větším množství grapefruitové šťávy možný klinicky významný účinek na cilostazol.

Podání cilostazolu s omeprazolem (inhibitor CYP2C19) mělo za následek zvýšení AUC cilostazolu o 22 %, provázené 68% nárůstem AUC dehydrometabolitu a 36% snížením AUC 4'-trans-hydroxymetabolitu. Na základě AUC se při souběžném podávání s omeprazolem zvýší celková farmakologická aktivita o 47 %. Na základě těchto dat je v přítomnosti omeprazolu doporučená dávka cilostazolu 50 mg dvakrát denně.

Substráty enzymů cytochromu P-450

Bylo prokázáno, že cilostazol zvyšuje AUC lovastatinu (senzitivní substrát CYP3A4) a jeho β -hydroxykyseliny o 70 %.

Při podávání cilostazolu spolu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cisaprid, halofantrin, pimozid, námelové deriváty) je potřebná opatrnost. Při podávání spolu se statiny metabolizovanými CYP3A4, například simvastatinem, atorvastatinem a lovastatinem, je potřebná opatrnost.

Induktory enzymů cytochromu P-450

Účinek induktorů CYP3A4 a CYP2C19 (například karbamazepin, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná) na farmakokinetiku cilostazolu nebyl hodnocen. Při podávání induktorů CYP3A4 a CYP2C19 spolu s cilostazolem může být antiagregační účinek teoreticky pozměněn a musí být pečlivě monitorován.

V klinických hodnoceních snižovalo kouření (které indukuje CYP1A2) koncentrace cilostazolu

v krevní plazmě o 18 %.

Další potenciální interakce

Při podávání cilostazolu společně s jakýmkoliv dalšími léky, které mohou způsobovat snížení krevního tlaku, je třeba dbát opatrnosti, vzhledem k možnosti dalších hypotenzních účinků s reflexní tachykardií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání cilostazolu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Cilostazol nesmí být v těhotenství podáván (viz bod 4.3).

Kojení

Ve studiích na zvířatech bylo hlášeno vylučování cilostazolu do mateřského mléka. Není známo, zda se cilostazol vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním škodlivým účinkům na novorozence kojeneho matkou léčenou cilostazolem se podávání tohoto přípravku během kojení nedoporučuje.

Fertilita

Cilostazol vratně narušil fertilitu samic myši, nikoliv však jiných živočišných druhů (viz bod 5.3). Klinický význam není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cilostazol může způsobovat závrať a pacienti musí být upozorněni, že při řízení nebo obsluhování strojů je nutné zachovávat opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických hodnoceních byly bolesti hlavy (>30 %), průjem a abnormální stolice (>15 %). Tyto nežádoucí účinky měly obvykle mírnou až střední intenzitu a někdy je zmírňovalo snížení dávky.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních a po uvedení na trh jsou shrnuty v níže uvedené tabulce.

Jejich četnosti jsou následující:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Četnosti nežádoucích účinků pozorovaných po uvedení na trh jsou považovány za neznámé (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Ekchymóza
	Méně časté	Anémie
	Vzácné	Prodloužená doba krvácení, trombocytémie
	Není známo	Tendence ke krvácení, trombocytopenie, granulocytopenie, agranulocytóza, leukopenie, pancytopenie, aplastická anémie

Poruchy imunitního systému	Méně časté	Alergická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Edém (periferní, obličej), anorexie
	Méně časté	Hyperglykémie, diabetes mellitus
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Úzkost
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolesti hlavy
	Časté	Závrať
	Méně časté	Nespavost, abnormální sny
	Není známo	Paréza, hypestezie
Poruchy oka	Není známo	Konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Není známo	Tinnitus
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace, tachykardie, angina pectoris, arytmie, komorové extrasystoly
	Méně časté	Infarkt myokardu, fibrilace síní, městnavé srdeční selhání, supraventrikulární tachykardie, ventrikulární tachykardie, synkopa
Cévní poruchy	Méně časté	Oční krvácení, epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu, nespecifikované krvácení, ortostatická hypotenze
	Není známo	Návaly horka, hypertenze, hypotenze, krvácení do mozku, plic, svalů, dýchacích cest, podkožní krvácení
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Rinitida, faryngitida
	Méně časté	Dušnost, pneumonie, kašel
	Není známo	Intersticiální pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, abnormální stolice
	Časté	Nauzea a zvracení, dyspepsie, flatulence, bolesti břicha
	Méně časté	Gastritida
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida, abnormální funkce jater, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka, svědění
	Není známo	Ekzém, kožní vyrážky, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Selhání ledvin, porucha funkce ledvin
	Není známo	Hematurie, polakisurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolest na hrudi, astenie
	Méně časté	Zimnice, malátnost
	Není známo	Pyrexie, bolesti
Vyšetření	Není známo	Zvýšená koncentrace kyseliny močové, zvýšená koncentrace močoviny v krvi, zvýšená koncentrace kreatininu v krvi

Při podávání cilostazolu v kombinaci s jinými vazodilatancií způsobujícími reflexní tachykardii, např. dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů, bylo pozorováno zvýšení četnosti palpitací a periferního edému.

Jediným nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby u ≥ 3 % pacientů léčených cilostazolem, byla bolest hlavy. Jinými častými příčinami přerušení léčby byly palpitace a průjem (obojí 1,1 %). Podávání samotného cilostazolu může být spojeno s vyšším rizikem krvácení; toto riziko může být dále zvýšeno při podávání spolu s jakýmkoli jiným přípravkem s tímto potenciálem. U pacientů s diabetem může být vyšší riziko nitroočního krvácení. U pacientů starších 70 let bylo zjištěno zvýšení četnosti průjmu a palpitace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Informace o akutním předávkování u člověka jsou omezené. Mezi očekávané známky a příznaky patří závažná bolest hlavy, průjem, tachykardie a možné srdeční arytmie. Pacienty je nutno pozorovat a poskytnout jim podpůrnou léčbu. Žaludek je nutno vyprázdnit navozeným zvracením nebo výplachem žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, inhibitory agregace krevních destiček kromě heparinu.

ATC kód: B01AC23

Z údajů zjištěných v devíti placebem kontrolovaných studiích (při nichž byl 1634 pacientům podáván cilostazol) bylo prokázáno, že cilostazol zlepšuje námahovou kapacitu posuzovanou podle změn parametrů při testech na trenažeru chůze, nazvaných Absolute Claudication Distance (ACD – absolutní klaudikační vzdálenost neboli maximální vzdálenost, kterou pacient ujde) a Initial Claudication Distance (ICD – minimální klaudikační vzdálenost neboli vzdálenost, kterou pacient ujde bez bolesti). Po 24 týdnech léčby cilostazolem v dávce 100 mg dvakrát denně se zvyšuje ACD průměrně o 60,4 až 129,1 metru, ICD se zvyšuje průměrně o 47,3 až 93,6 metru.

Metaanalýza založená na rozdílech vážených průměrů v devíti studiích ukázala, že při podávání cilostazolu v dávce 100 mg dvakrát denně došlo k signifikantnímu absolutnímu celkovému zlepšení maximální vzdálenosti, kterou pacient ujde (ACD) oproti výchozímu stavu, jež bylo o 42 m lepší než při užívání placeba. To odpovídá relativnímu zlepšení o 100 % oproti placebu. Tento účinek se zdál menší u pacientů s diabetem než u pacientů bez diabetu.

Studie na zvířatech prokázaly, že cilostazol má vasodilatační účinky; bylo to prokázáno také v malých studiích u člověka, v nichž byl průtok krve v oblasti kotníku měřen pomocí tenzometrické pletyzmografie. Cilostazol rovněž způsobuje inhibici proliferace buněk hladkého svalu potkanů a člověka *in vitro* a inhibici reakce uvolňování růstového faktoru odvozeného z krevních destiček a PF-4, které jsou obsaženy v krevních destičkách.

Studie u zvířat a u člověka (*in vivo* a *ex vivo*) prokázaly, že cilostazol způsobuje reverzibilní inhibici agregace destiček. Tato inhibice je účinná proti celé řadě agregancí (včetně smykového namáhání,

kyseliny arachidonové, kolagenu, ADP a adrenalinu); u člověka inhibice trvá až 12 hodin, po ukončení podávání cilostazolu dojde k obnovení agregace do 48-96 hodin, bez rebound stavu s hyperagregabilitou. U pacientů užívajících cilostazol byly zkoumány účinky na lipidy cirkulující v plazmě. Po 12 týdnech užívání 100 mg cilostazolu dvakrát denně došlo v porovnání s placebem ke snížení hladiny triglyceridů o 0,33 mmol/l (15 %) a zvýšení hladiny HDL-cholesterolu o 0,10 mmol/l (10 %).

Dlouhodobé účinky cilostazolu se zaměřením na mortalitu a bezpečnost byly vyhodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze IV. Celkem bylo léčeno cilostazolem nebo placebem po dobu až tří let 1439 pacientů s intermitentní klaudikací bez srdečního selhání. Pokud se jedná o mortalitu, v 36měsíční Kaplan-Meierově analýze byla pozorovaná četnost úmrtí při užívání hodnoceného přípravku s mediánem užívání 18 měsíců 5,6 % (95% interval spolehlivosti 2,8 až 8,4 %) pro užívání cilostazolu a 6,8 % (95% interval spolehlivosti 1,9 až 11,5 %) pro užívání placeba. Při dlouhodobé léčbě cilostazolem nevznikly obavy o bezpečnost přípravku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při opakovaném podání dávek cilostazolu 100 mg dvakrát denně pacientům s onemocněním periferních tepen je dosaženo ustáleného stavu po 4 dnech.

Distribuce

95-98 % cilostazolu se váže na proteiny, zejména na albumin. Dehydrometabolit se váže na proteiny z 97,4 %, 4'-trans-hydroxymetabolit z 66 %.

Biotransformace

Hlavními izoenzymy, které se účastní metabolismu cilostazolu, jsou cytochrom P-450 CYP3A4, v menším rozsahu cytochrom CYP2C19 a v ještě menším rozsahu CYP1A2. Existují dva hlavní metabolity, dehydrometabolit je 4-7krát účinnější antiagregans krevních destiček než výchozí sloučenina a 4'-trans-hydroxymetabolit má pětinouhou účinnost. Koncentrace dehydrometabolitu a 4'-trans-hydroxymetabolitu v krevní plazmě (měřené podle AUC) odpovídají přibližně 41% a 12% koncentrace cilostazolu.

Eliminace

Zdánlivý poločas eliminace cilostazolu je 10,5 hodiny.

Existují dva hlavní metabolity, dehydrocilostazol a 4'-trans-hydroxycilostazol. Oba mají podobný zdánlivý poločas.

Cilostazol je eliminován převážně metabolismem a následnou exkrecí metabolitů do moči. Hlavní cestou eliminace je moč (74 %); zbytek se vylučuje do stolice. Do moči se nevylučuje měřitelné množství nezměněného cilostazolu; méně než 2 % dávky se vylučuje jako metabolit dehydrocilostazol. Přibližně 30 % dávky se vylučuje do moči jako 4'-trans-hydroxymetabolit. Zbytek se vylučuje jako metabolity. Množství žádného z nich nepřevyšuje 5 % celkového vylučovaného množství.

Linearita/nelinearita

C_{max} cilostazolu a jeho hlavních metabolitů v krevním oběhu se zvyšuje se vzrůstajícími dávkami méně než přímo úměrně. AUC pro cilostazol a jeho metabolity se však zvyšuje přibližně přímo úměrně dávce.

Neexistuje žádný důkaz, že cilostazol působí jako induktor jaterních mikrosomálních enzymů.

Farmakokinetika cilostazolu a jeho metabolitů u zdravých subjektů ve věku 50-80 let nebyla významně ovlivněna věkem ani pohlavím.

Porucha funkce ledvin

U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin byla volná frakce cilostazolu o 27 % vyšší, C_{max} byla o 29 % nižší a AUC byla o 39 % nižší než u subjektů s normální funkcí ledvin. C_{max} dehydrometabolitu byla u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin o 41 % nižší a AUC o 47 % nižší než u subjektů s

normální funkcí ledvin. C_{\max} 4'-trans-hydroxycilostazolu byla u subjektů s těžkou poruchou ledvin o 173 % vyšší a AUC o 209 % vyšší. Tento léčivý přípravek nesmí být podáván pacientům, jejichž clearance kreatininu je ≤ 25 ml/min (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádné údaje od pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, ale protože je cilostazol rozsáhle metabolizován jaterními enzymy, nesmí být u těchto pacientů používán (viz bod 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cilostazol a několik jeho metabolitů jsou inhibitory fosfodiesterázy III, které potlačují degradaci cyklického AMP, což vede ke zvýšení cAMP v různých tkáních, včetně krevních destiček a krevních cév. Stejně jako jiné látky s pozitivně inotropními a vasodilatačními účinky, také cilostazol způsoboval vznik kardiovaskulárních lézí u psů. Tyto léze nebyly pozorovány u potkanů ani u opic a jsou považovány za druhově specifické. Vyšetření intervalu QTc po podání cilostazolu či jeho metabolitů psům a opicím neprokázalo jeho prodloužení.

Ve studiích mutagenních účinků nebyly zjištěny mutace bakteriálních genů, opravy bakteriální DNA, mutace genů savčích buněk ani chromozomální aberace v kostní dřeni myši *in vivo*. V testech na buňkách vaječníků čínské křečka *in vitro* způsoboval cilostazol slabý, ale signifikantní nárůst četnosti chromozomálních aberací. Ve dvouletých studiích kancerogenního potenciálu u potkanů s perorálními dávkami do 500 mg/kg/den a u myši s perorálními dávkami do 1000 mg/kg/den (v potravě) nebyl pozorován neobvyklý výskyt nádorů.

Cilostazol inhiboval zrání oocytů u myši *in vitro* a u samic myši způsobil vratné narušení fertility. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu u potkanů nebo u primátů. Význam pro člověka není znám.

U potkanů byly během březosti hmotnosti plodů sníženy. Navíc byl při vysokých dávkách u plodů zaznamenán zvýšený výskyt abnormalit zevnějšku, vnitřních orgánů a skeletu. Při nižších dávkách bylo pozorováno zpomalení osifikace. Expozice v pozdní graviditě vedla ke zvýšené četnosti předčasných porodů a nižší hmotnosti potomků. U králíků byla pozorována zvýšená četnost zpomalené osifikace hrudní kosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Kukuřičný škrob
Vápenatá sůl karmelosy
Hypromelosa 2910
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

28 (2x14), 56 (4x14) nebo 98 (7x14) tablet v PVC/PVdC/Al blistrech, v krabičce s příbalovou informací. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci:

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

83/149/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2.4.2014

Datum posledního prodloužení registrace: 13.3.2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 3. 2022