

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Antaclast 100 mg tablettá

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tablettánként 100 mg cilosztazol tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok: 40 mg szorbit tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, lapos kb 8,6 mm átmérőjű tablettá, egyik oldalán 'C100' mélynyomású jelöléssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Antaclast claudicatio intermittens esetén a maximális és fájdalommentes járástávolság növelésére szolgál olyan betegeknél, akiknél nyugalomban nem jelentkezik fájdalom, illetve nincs igazolt perifériás szöveti necrosis (Fontaine II. stádiumban lévő perifériás artériás betegség).

Az Antaclast másodvonalbeli kezelésre alkalmazható olyan betegeknél, akiknél az életmódváltás [így a dohányzás abbahagyása és a (felügyelt) testedzési programok] és más megfelelő beavatkozások nem javították elegendő mértékben a claudicatio intermittens tüneteit.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A cilosztazol ajánlott adagja naponta kétszer 100 mg.

Az Antaclast-kezelést a claudicatio intermittens ellátásában jártas orvosok kezdenek el (lásd a 4.4 pontot is).

Az orvosnak 3 hónapos kezelés után újra kell értékelnie a beteget, szem előtt tartva azt, hogy ha a hatás nem kielégítő vagy a tünetek nem javulnak, akkor a cilosztazol le kell állítani. A cilosztazol-kezelést kapó betegeknél folytatniuk kell az életmód-változtatást (a dohányzásról való leszokás és testmozgás) és a gyógyszeres kezeléseket (pl. vérzsír-szint-csökkentő és thrombocytá-aggregáció gátló kezelés) a cardiovascularis események kockázatának csökkentése érdekében. Az Antaclast nem helyettesíti ezeket a kezeléseket.

Az adag naponta kétszer 50 mg-ra csökkentése javasolt azoknál a betegeknél, akik a CYP3A4 enzimet erősen gátló gyógyszereket, pl. makrolidokat, azol típusú gombaellenes szereket, proteázgátlókat vagy a CYP2C19 enzimet jelentősen gátló gyógyszereket, például omeprazol szednek (lásd 4.4 és

4.5 pont). Az 50 mg-os dózis nem biztosítható ezzel a készítménnyel, ezért más, forgalomban lévő 50 mg cilosztazol tartalmú készítményt kell váltani ilyen esetben.

#### *Idős betegek*

Idős betegeknek nincsenek az adagolásra vonatkozó különleges előírások.

#### *Gyermekek és serdülők*

A cilosztazol biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

#### *Vesekárosodás*

Az adag módosítása nem szükséges > 25 ml/perc kreatinin-clearance esetén. Az Antaclast ellenjavallt ≤ 25 ml/perc kreatinin-clearance esetén.

#### *Májkárosodás*

Enyhe májbetegségben szenvedő betegeknek az adagolást nem szükséges módosítani. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozóan nincsenek adatok. Mivel a cilosztazol nagyrészt májenzimek metabolizálják, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára ellenjavallt.

#### Az alkalmazás módja

Az Antaclastot a reggeli és az esti étkezés előtt 30 perccel kell bevenni. A cilosztazol étellel való bevétel igazoltan megnövelte a cilosztazol maximális plazmakoncentrációját ( $C_{max}$ ), ami a mellékhatások gyakoriságának növekedésével járhat.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos vesekárosodás: ≤ 25 ml/perc kreatinin-clearance.
- Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás.
- Pangásos szívelégtelenség.
- Terhesség.
- Ismert vérzési hajlam [pl. aktív pepticus fekély, nemrégiben (hat hónapon belül) előfordult vérzéses stroke, proliferatív diabeteses retinopathia, nem megfelelően kontrollált hypertonia.]
- A kórtörténetben kezelt vagy nem megfelelően kezelt kamrai tachycardia, kamrafibrilláció vagy multifocalis kamrai ectopiák, illetve a QTc-szakasz megnyúlása esetén.
- Kórtörténetben súlyos tachyarrhythmia.
- Egyidejűleg kettő vagy több további thrombocytaaggregáció-gátló vagy véralvadásgátló készítmény (pl. acetilszalicilsav, klopidoogrel, heparin, warfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroxabán vagy apixabán) szedése.
- Instabil angina pectoris, az elmúlt 6 hónapban bekövetkezett myocardialis infarctus vagy az elmúlt 6 hónapban elvégzett szívkoszorúér-műtét.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A cilosztazol-kezelés megfelelőségét az egyéb kezelési lehetőségekkel (pl. a revascularisatióval) együtt alaposan mérlegelni kell.

Hatásmechanizmusából fakadóan a cilosztazol tachycardiát, palpitatiót, tachyarrhythmiaét és/vagy hypotoniát válthat ki. A cilosztazollal összefüggő szívfrekvencia-növekedés körülbelül 5-7 bpm. A kockázatnak kitett betegeknek ez angina pectorist válthat ki.

Azokat a betegeket, akiknél fokozott a megnövekedett szívfrekvencia miatti súlyos cardialis nemkívánatos események kockázata (pl. stabil coronariabetegségben szenvedők) szorosan monitorozni kell a cilosztazol-kezelés alatt, illetve a cilosztazol alkalmazása ellenjavallt instabil angina pectorisban szenvedő betegeknek, az elmúlt 6 hónapban bekövetkezett myocardialis infarctus/coronariaműtét vagy kórtörténetben szereplő súlyos tachyarrhythmiaik esetén (lásd 4.3 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha a cilosztazol olyan betegeknek írják fel, akiknél pitvari vagy kamrai ectopia, valamint pitvarfibrilláció vagy pitvarlebegés fordult elő.

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a terápia ideje alatt jelezenek minden olyan epizódot, amikor vérzés fordult elő vagy könnyen alakult ki véraláfutás. Retinavérzés esetén a cilosztazol alkalmazását le kell állítani. A vérzés kockázatával kapcsolatos további információkat lásd a 4.3 és a 4.5 pontban.

A cilosztazol thrombocytáaggregáció-gátló hatása miatt műtét (ideértve kisebb invazív beavatkozásokat, mint pl. a foghúzást is) esetén fokozódhat a vérzés kockázata. Ha a beteg elektív sebészeti beavatkozáson esik át, és thrombocytáaggregáció-gátlás nem szükséges, akkor a cilosztazol alkalmazását 5 nappal a műtét előtt le kell állítani.

Ritka, illetve nagyon ritka esetekben beszámoltak hematológiai rendellenességekről, így thrombocytopenia, leucopenia, agranulocytosis, pancytopenia és aplasticus anaemia előfordulásáról (lásd 4.8 pont). Ez a betegek többségénél helyreállt a cilosztazol abbahagyása után. Egyes esetekben azonban a pancytopenia és az aplasticus anaemia halálos kimenetelű volt.

A vérzéses epizódok és a könnyen kialakuló véraláfutások jelentése mellett a beteget arra is figyelmeztetni kell, hogy azonnal számoljanak be minden olyan jelről (pl. láz és torokfájás), ami a vér dyscrasia korai kialakulására utalhat. Fertőzés gyanúja vagy a vér dyscrasia egyéb klinikai jele esetén teljes vérvizsgálatot kell végezni. A cilosztazol alkalmazását azonnal abba kell hagynia hematológiai rendellenességek klinikai vagy laboratóriumi igazolása esetén.

A cilosztazol plazmaszintje megemelkedett az olyan betegeknek, akik erős CYP3A4 vagy CYP2C19 inhibitorokat kaptak. Ilyen esetekben a naponta kétszer 50 mg cilosztazol dózis javasolt. (lásd 4.5 pont).

Óvatosság szükséges, amikor a cilosztazol más potenciálisan vérnyomáscsökkentő hatású szerrel együtt alkalmazzák, mert ilyenkor fennáll a reflex tachycardiával járó additív vérnyomáscsökkentő hatás lehetősége. Lásd még 4.8 pont.

Óvatosan kell eljárni a cilosztazol és más thrombocytáaggregáció-gátló szer egyidejű alkalmazásakor. Lásd 4.3 és 4.5 pont.

A készítmény szorbitot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem szedhető.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

### Thrombocytáaggregáció-gátlók

A cilosztazol thrombocytáaggregáció-gátló hatással rendelkező PDE III-inhibitor. Egy egészséges alanyokkal végzett klinikai vizsgálatban az öt napon át, naponta kétszer 150 mg adagban alkalmazott cilosztazol nem nyújtotta meg a vérzési időt.

### Acetilszalicilsav (ASA)

ASA és cilosztazol rövid távú ( $\leq 4$  nap) egyidejű alkalmazása az ADP által kiváltott *ex vivo* thrombocytáaggregáció gátlásának 23-25%-os növekedését okozta az önmagában alkalmazott ASA-hoz képest.

A placebót és ekvivalens dózisu ASA-t szedő betegekhez képest a cilosztazol és ASA-t szedő betegeknek nem volt megfigyelhető a vérzéses mellékhatások gyakoriságának növekedésére utaló trend.

### Klopidogrel és más thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek

Cilosztazol és klopidogrel egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a thrombocytaszámot, a protrombinidót (PI) illetve az aktivált parciális tromboplastinidót (aPTI). A vizsgálatban résztvevő

valamennyi egészséges alany vérzési ideje megnőtt az önmagában alkalmazott klopidozrel hatására, és a cilosztazol egyidejű alkalmazása nem eredményezett jelentős additív hatást a vérzési idő tekintetében. Óvatosság szükséges, ha a cilosztazol thrombocitaaggregáció-gátló gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák. Mérlegelni kell a vérzési idő rendszeres időközönkénti monitorozását. A cilosztazol-kezelés ellenjavallt azon betegeknél, akik kettő vagy több további thrombocitaaggregációt gátló/véralvadásgátló készítményt kapnak (lásd 4.3 pont).

Nagyobb gyakorisággal figyeltek meg vérzéseket klopidozrel, ASA és cilosztazol egyidejű alkalmazása esetén a CASTLE vizsgálatban.

#### Orális antikoagulánsok, pl. warfarin

Egy egyszeri dózissal végzett klinikai vizsgálatban nem figyelték meg a warfarin metabolizmusának gátlását, illetve a véralváadási paraméterekre (PI, aPTI, vérzési idő) gyakorolt hatást. Azonban óvatosság javasolt a cilosztazol és bármely véralvadásgátlót együttesen szedő betegeknél, és a vérzés esélyének csökkentése érdekében gyakori monitorozás szükséges.

A cilosztazol-kezelés ellenjavallt azon betegeknél, akik kettő vagy több további thrombocitaaggregációt gátló/véralvadásgátló készítményt kapnak (lásd 4.3 pont).

#### Citokrom P-450 (CYP) enziminhibitorok

A cilosztazol nagyrészt a CYP enzimek, különösen a CYP3A4 és a CYP2C19, illetve kisebb mértékben a CYP1A2 metabolizálják. A dehidro metabolit, ami a cilosztazolnál 4-7-szer erősebb thrombocitaaggregáció-gátló, úgy tűnik, elsősorban a CYP3A4 izoenzim útján keletkezik. A 4'-transz-hidroxi metabolit, amelynek hatékonysága a cilosztazolénak ötöde, úgy tűnik, elsősorban a CYP2C19 izoenzim útján keletkezik. Ezért a CYP3A4 izoenzimet gátló gyógyszerek (pl. bizonyos makrolid antibiotikumok, azol-típusú gombaellenes szerek, proteázgátlók) vagy a CYP2C19 izoenzimet gátló gyógyszerek (mint a protonpumpagátlók, PPI-k) növelik a teljes farmakológiai aktivitást, és felerősíthetik a cilosztazol mellékhatásait. Így az egyidejűleg erős CYP3A4 vagy CYP2C19 gátlókat kapó betegek számára naponta kétszer 50 mg cilosztazol adag javasolt (lásd 4.2 pont).

A cilosztazol alkalmazása eritromicinnel (egy CYP3A4-inhibitor) 3-szor 500 mg adagban a cilosztazol AUC értékének 72%-os növekedését eredményezte, amihez a dehidro metabolit AUC értékének 6%-os növekedése, és a 4'-transz-hidroxi metabolit AUC értékének 119%-os növekedése társult.

Az AUC alapján a cilosztazol általános farmakológiai hatása 34%-kal nő, amikor eritromicinnel együtt alkalmazzák. Ezen adatoknak megfelelően eritromicin és hasonló hatóanyagok (pl. klaritromicin) jelenlétében a cilosztazol javasolt adagja naponta kétszer 50 mg.

Ketokonazol (egy CYP3A4-inhibitor) és cilosztazol egyidejű alkalmazása a cilosztazol AUC értékének 117%-os növekedését eredményezte, amelyhez a dehidro- metabolit AUC értékének 15%-os csökkenése és a 4'-transz-hidroxi metabolit AUC értékének 87%-os növekedése társult. Az AUC alapján a cilosztazol általános farmakológiai hatása 35%-kal nő, amikor ketokonazzal együtt alkalmazzák. Ezen adatoknak megfelelően ketokonazol és hasonló hatóanyagok (pl. itrakonazol) jelenlétében a cilosztazol javasolt adagja naponta kétszer 50 mg.

Cilosztazol és diltiazem (egy gyenge CYP3A4-inhibitor) egyidejű alkalmazása a cilosztazol AUC értékének 44%-os emelkedését eredményezte, ami a dehidro metabolit AUC értékének 4%-os, a 4'-transz-hidroxi metabolit AUC értékének 43%-os növekedésével társult.

Az AUC alapján a cilosztazol általános farmakológiai hatása 19%-kal nő, amikor diltiazemmel együtt alkalmazzák. Ezen adatoknak megfelelően az adag módosítása nem szükséges.

Egyszeri 100 mg adag cilosztazol és 240 ml grépfrútlé (egy intestinalis CYP3A4-inhibitor) egyidejű bevétele és fogyasztása nem volt észlelhető hatással a cilosztazol farmakokinetikájára. Ezen adatok alapján az adag módosítása nem szükséges. Nagyobb mennyiségű grépfrútlé elfogyasztása esetén klinikailag releváns hatás lehetséges.

Cilosztazol alkalmazása omeprazollal (egy CYP2C19-inhibitor) 22%-kal növelte meg a cilosztazol AUC-értékét, amihez a dehidro metabolit AUC értékének 68%-os növekedése és a 4'-transz-hidroxi

metabolit AUC értékének 36%-os csökkenése társult. Az AUC alapján a cilosztazol általános farmakológiai hatása 47%-kal nő, amikor omperazollal együtt alkalmazzák. Ezen adatoknak megfelelően omperazol jelenlétében a cilosztazol javasolt adagja naponta kétszer 50 mg.

#### Citokróm P-450 enzimszubsztrátok

A cilosztazolról kimutatták, hogy 70%-kal növeli a lovasztatin (a CYP3A4 érzékeny szubsztrátja) és béta-hidroxisav származékának AUC-értékét. Óvatosság javasolt a cilosztazol és a CYP3A4 izoenzim szűk terápiás indexű szubsztrátjainak (pl. ciszaprid, halofantrin, pimozyd, ergot-származékok) egyidejű alkalmazásakor. Óvatosság javasolt a CYP3A4 enzimen metabolizálódó sztatinnal, így például szimvasztatinnal, atorvasztatinnal és lovasztatinnal való egyidejű alkalmazás esetén.

#### Citokróm P-450 enziminduktorok

A CYP3A4- és CYP2C19-induktorok (pl. karbamazepin, fenitoin, rifampicin és közösleges orbáncfű) cilosztazol farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem értékelték. A thrombocytaaggregáció-gátló hatás elméletileg módosulhat, és ezt körültekintően monitorozni kell, ha a cilosztazol együtt alkalmazzák CYP3A4- és CYP2C19-induktorokkal.

Klinikai vizsgálatokban a dohányzás (ami a CYP1A2 induktora) 18%-kal csökkentette a cilosztazol plazmakoncentrációját.

#### Egyéb lehetséges kölcsönhatások

A cilosztazol és más potenciálisan vérnyomáscsökkentő hatású hatóanyag egyidejű alkalmazásakor óvatosan kell eljárni az additív vérnyomáscsökkentő hatás és a reflex tachycardia veszélye miatt.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A cilosztazol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatisérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális kockázat nem ismert. Az Antaclastot a terhesség alatt tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont)!

#### Szoptatás

Állatkísérletekben arról számoltak be, hogy a cilosztazol átjut az anyatejbe. Nem ismert, hogy a cilosztazol kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A kezelt anya által szoptatott újszülött csecsemővel kapcsolatos potenciális káros hatás miatt az Antaclast alkalmazása nem javallt szoptatás alatt.

#### Termékenység

A cilosztazol a termékenység reverzibilis károsodását okozta nőstény egereknél, de más állatfajoknál nem (lásd 5.3 pont). Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A cilosztazol szédülést okozhat, ezért a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a gépjárművezetéskor vagy a gépek kezelésekor legyenek óvatosak.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás (> 30%), a hasmenés és a megváltozott széklet (mindkettő > 15%) volt. Ezek a reakciók általában enyhe vagy közepes intenzitásúak voltak, és esetenként az adag csökkentésével enyhültek.

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő időszakban bejelentett mellékhatások az alábbi táblázatban találhatóak.

A gyakoriságok a következők: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), Ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), Nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A forgalomba hozatalt követő időszakban megfigyelt reakciók gyakorisága ismeretlennek tekintendő (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	Gyakori	Ecchymosis
	Nem gyakori	Anaemia
	Ritka	A vérzési idő megnyúlása, thrombocythaemia
	Nem ismert	Vérzékenység, thrombocytopenia, granulocytopenia, agranulocytosis, leukopenia, pancytopenia, aplasticus anaemia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nem gyakori	Allergiás reakció
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	Gyakori	Ödéma (perifériás, arc), anorexia
	Nem gyakori	Hyperglykaemia, diabetes mellitus
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	Nem gyakori	Szorongás
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
	Nem gyakori	Insomnia, kóros álmok
	Nem ismert	Paresis, hypoaesthesia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	Nem ismert	Conjunctivitis
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	Nem ismert	Tinnitus
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	Gyakori	Palpitatio, tachycardia, angina pectoris, arrhythmia, kamrai extrasystolék
	Nem gyakori	Myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció, pangásos szívelégtelenség, supraventricularis tachycardia, kamrai tachycardia, syncope
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	Nem gyakori	Szemvérzés, epistaxis, gastrointestinalis vérzés, meg nem határozott vérzés, orthostaticus hypotonia
	Nem ismert	Hőhullámok, hypertonia, hypotonia, agyvérzés, tüdővérzés, vérzés az izmokban, légúti vérzés, subcutan vérzés
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	Gyakori	Rhinitis, pharyngitis
	Nem gyakori	Dyspnoe, pneumonia, köhögés
	Nem ismert	Interstitialis pneumonia
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	Hasmenés, megváltozott széklet
	Gyakori	Hányinger és hányás, dyspepsia, flatulentia, hasi fájdalom
	Nem gyakori	Gastritis
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	Nem ismert	Hepatitis, kóros májműködés, sárgaság
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	Gyakori	Kiütés, viszketés
	Nem ismert	Eczema, bőrkiütések, Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, urticaria
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	Nem gyakori	Myalgia
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	Ritka	Veseelégtelenség, vesekárosodás
	Nem ismert	Haematuria, pollakiuria

<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	Gyakori	Mellkasi fájdalom, asthenia
	Nem gyakori	Hidegrázás, rosszullet
	Nem ismert	Pyrexia, fájdalom
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	Nem ismert	Emelkedett húgysavszint, emelkedett karbamidszint a vérben, emelkedett kreatininszint a vérben

A palpítatio és a perifériás ödéma gyakoriságának emelkedését figyelték meg, amikor a cilosztazol más, reflex tachycardiát okozó értágítókkal, pl. dihidropiridin-típusú kalciumcsatorna-gátlókkal együtt adták.

Az egyetlen nemkívánatos esemény a fejfájás volt, ami a cilosztazollal kezelt betegek  $\geq 3\%$ -ánál a terápia abbahagyását eredményezte. A terápia abbahagyásának egyéb gyakori okai a palpítatio és a hasmenés (mindkettő 1,1%).

A cilosztazol *önmagában* is megnövelheti a vérzés kockázatát, amit tovább fokozhat olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazva, amelyeknél ugyanez a kockázat fennáll.

Az intraocularis vérzés kockázata nagyobb lehet cukorbeteg esetében.

A hasmenés és a palpítatio gyakoriságának növekedését figyelték meg 70 évesnél idősebb betegeknél.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Embereknél az akut túlادagolással kapcsolatos információk korlátozottak. A várható jelek és tünetek a súlyos fejfájás, a hasmenés, a tachycardia és esetleg a szívritmuszavarok lehetnek.

A betegeket megfigyelés alatt kell tartani és szupportív kezelésben kell részesíteni. Szükség szerint hánytatással vagy gyomormosással ki kell üríteni a gyomrot.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Thrombosis elleni szerek, thrombocytáaggregáció-gátlók, kivéve a heparint, ATC kód: B01AC23

Kilenc placebo-kontrollos vizsgálatból származó adatok (amelyekben 1634 beteg kapott cilosztazolt) igazolták, hogy a cilosztazol javítja a fizikai terhelhetőséget az Abszolút Claudicatiós Távolság (Absolute Claudication Distance = ACD, vagy maximális járástávolság) és a Kiindulási Claudicatiós Távolság (Initial Claudication Distance = ICD, vagy fájdalommentes járástávolság) járópad tesztrel mért változásai alapján. 24 hetes, naponta kétszer 100 mg cilosztazol-kezelést követően az átlagos ACD növekedés a 60,4-129,1 méter tartományban, míg az átlagos ICD növekedés a 47,3-93,6 méter tartományban volt.

A kilenc vizsgálatban kapott súlyozott átlagos különbségek alapján elvégzett metaanalízis szerint a maximális járástávolság (ACD) a naponta kétszer 100 mg cilosztazol kapó betegeknél a kiindulást követően szignifikáns, átlagosan 42 méter abszolút értékű javulást mutatott a placebóval megfigyelt javuláshoz képest. Ez a placebóhoz viszonyítva 100%-os relatív javulásnak felel meg. Ez a hatás gyengébbnek mutatkozott cukorbetegknél, mint cukorbetegségben nem szenvedőknél.

Állatkísérletek szerint a cilosztazol értágító hatása, amit embereken végzett kisméretű vizsgálatokkal is igazoltak a boka véráramlásának nyúlásmérő pletizmográfias meghatározásával. Emellett a cilosztazol patkányokban gátolja a simaizomsejtek proliferációját és *in vitro* az emberi simaizomsejteket, valamint emberi thrombocytákban gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor és a PF-4 által kiváltott thrombocyta-felszabadulási reakciót.

Állatokkal és emberekkel elvégzett *in vivo* és *ex vivo* vizsgálatok igazolták, hogy a cilosztazol reverzibilis thrombocytaaggregáció-gátló hatást fejt ki. A gátlás több aggregációt kiváltó tényezővel (így a nyíróerővel, az arachidonsavval, a kollagénnel, az ADP-vel és az adrenalinval) szemben is hatásos. Emberben a gátlás akár 12 órán át is tarthat. A cilosztazol alkalmazásának leállítását követően az aggregáció 48-96 órán belül tért vissza a normál szintre, rebound hiperaggregáció nélkül. A plazmában lévő keringő lipidekre gyakorolt hatást is vizsgálták a cilosztazol kapó betegeknél. 12 hét után a naponta kétszer adott 100 mg cilosztazol a trigliceridszint 0,33 mmol/l-es (15%) csökkenését és a HDL-koleszterinszint 0,10 mmol/l-es (10%) növekedését okozta a placebóval összehasonlítva.

A cilosztazol hosszú távú hatásait egy randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos fázis IV. vizsgálatnál értékelték, különös tekintettel a mortalitásra és a biztonságosságra. Összesen 1439 szívelégtelenség nélküli, claudicatio intermittensben szenvedő beteget kezeltek cilosztazollal vagy placebóval legfeljebb három évig. A mortalitás vonatkozásában a vizsgálati készítményt kapó betegeknél megfigyelt 36 hónapos Kaplan-Meier halálozási arány 18 hónapos medián időtartamú gyógyszeres kezelés esetén 5,6% (95% CI: 2,8-8,4%) volt a cilosztazol kapó betegeknél, és 6,8% (95% CI: 1,9-11,5%) volt a placebót kapó betegeknél. Hosszú távú cilosztazol-kezelés mellett nem merültek fel biztonságossággal aggályok.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A perifériás érbetegségben szenvedő betegeknél naponta kétszer 100 mg dózisban alkalmazott cilosztazol többszöri adagja után a dinamikus egyensúlyi állapot 4 napon belül alakul ki.

A cilosztazol és a keringésben lévő elsődleges metabolitjainak  $C_{max}$  értéke az adagok növelésével a növelés mértékénél kisebb arányban nő. A cilosztazol és metabolitjainak AUC értéke ugyanakkor körülbelül az adag arányosan nő.

A cilosztazol látszólagos eliminációs felezési ideje 10,5 óra. Két fő metabolitja létezik, a dehidro-cilosztazol és a 4'-transz-hidroxi-cilosztazol, amiknek a látszólagos felezési ideje hasonló. A dehidro-metabolit 4-7-szer erősebb thrombocytaaggregáció-gátló, mint az anyavegyület, míg a 4'-transz-hidroxi-metabolit pedig ötször gyengébb. A dehidro- és a 4'-transz-hidroxi metabolit plazmakoncentrációja (az AUC mérése alapján) a cilosztazol koncentrációjának ~41%-a, és ~12%-a.

A cilosztazol elsősorban metabolizálódással és a metabolitok vizelettel történő kiválasztódásával ürül. A cilosztazol metabolizmusában elsődlegesen résztvevő izoenzimek a citokróm P450 CYP3A4, kisebb mértékben a CYP2C19 és még kisebb mértékben a CYP1A2.

Az elimináció elsődleges útja a vizelettel történő kiválasztás (74%), míg a fennmaradó rész a széklettel ürül. A vizelettel nem választódik ki mérhető mennyiségű változatlan cilosztazol, és az adagnak kevesebb mint 2%-a ürül dehidro-cilosztazol metabolit formájában. Az adagnak kb. 30%-a ürül a vizelettel 4'-transz-hidroxi metabolit formájában. A maradék különböző metabolitok formájában választódik ki, amelyek egyike sem haladja meg a kiválasztott össz mennyiség 5%-át.

A cilosztazol 95-98%-ban fehérjéhez, elsősorban albuminhoz kötődik. A dehidro-metabolit 97,4%-ban, a 4'-transz-hidroxi metabolit 66%-ban kötődik fehérjékhez.

Nem bizonyított, hogy a cilosztazol serkenti a máj mikroszomális enzimjeit.

A cilosztazol és metabolitjainak farmakokinetikáját 50-80 év közötti egészséges alanyok esetében az életkor vagy a nem nem befolyásolta jelentős mértékben.



Súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál a cilosztazol szabad frakciója 27%-kal magasabb, a  $C_{\max}$ -érték 29%-kal, az AUC érték pedig 39%-kal alacsonyabb volt, mint a normál veseműködésűeknél. A dehidro-metabolit  $C_{\max}$  értéke 41%-kal, AUC értéke pedig 47%-kal alacsonyabb volt súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál, normál veseműködésű alanyokhoz képest. A 4'-transz-hidroxi-metabolit  $C_{\max}$  értéke 173%-kal, AUC értéke pedig 209%-kal magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedőknél. A gyógyszer nem adható  $\leq 25$  ml/perc kreatinin-clearance értékű betegeknek (lásd 4.3 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok, és mivel a cilosztazol nagyrészt májenzimek metabolizálják, a gyógyszer ezeknél a betegeknél nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A cilosztazol és több metabolitja foszfodiészteráz III-gátló, ezáltal gátolja a ciklikus AMP lebomlását, ami különböző szövetekben, így a thrombocytákban és a vérerekben a cAMP szintjének emelkedését eredményezi. Más pozitív inotróp és értágító hatású szerhez hasonlóan a cilosztazol is cardiovascularis elváltozásokat okozott kutyákban. Patkányokban vagy majmokban hasonló elváltozásokat nem figyeltek meg, így ezek fajspecifikusnak tekinthetők. Kutyáknál és majmoknál a QTc-szakasz vizsgálata során nem figyeltek meg megnyúlást a cilosztazol vagy metabolitjainak alkalmazása után.

A mutagenitási vizsgálatok negatívak voltak a bakteriális génmutáció, a bakteriális DNS-repair, az emlőssejt génmutáció és *in vivo* egér csontvelőkromoszóma-aberrációk tekintetében. Kínai hörcsög ovárium sejteken elvégzett *in vitro* vizsgálatokban a cilosztazol a kromoszómaaberráció gyakoriságának gyenge, de szignifikáns növekedését okozta. Kétéves karcinogenitási vizsgálatokban patkányoknál maximum napi 500 mg/ttkg szájon át alkalmazott (étrendi) adagok, egereknél maximum napi 1000 mg/ttkg adagok mellett nem figyeltek meg daganatkeltő hatásra jellemző szokásos következményeket.

A cilosztazol egérnél *in vitro* gátolta a petesejtérést, nőstény egereknél pedig a termékenység reverzibilis károsodását okozta. Termékenységre kifejtett hatást nem figyeltek meg patkányoknál és nem humán főemlősöknél. Az embert érintő relevancia nem ismert.

Patkányoknak vemhesség alatt történő adagolás mellett csökkent a magzati súly. Ezen kívül magasabb adagoknál a külső, a visceralis és a csontozattal összefüggő rendellenességgel fejlődő magzatok számának növekedését írták le. Alacsonyabb adagoknál a csontképződés zavarait figyelték meg. A vemhesség késői szakaszában az expozíció megnövelte a magzatelhullás és az alacsonyabb súlyú utódok gyakoriságát. Nyulaknál a sternum nem megfelelő csontosodása fordult elő megnövekedett gyakorisággal.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

szorbit  
talkum  
mikrokristályos cellulóz  
kroszpovidon  
karmellóz-kalcium  
kolloid szilícium-dioxid, vízmentes  
magnézium-sztearát  
sztearinsav

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

60 tabletta Al/Al-Poliamid/PVC buboréksomagolásban és dobozban.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Megjegyzés:** ✖ (egy keresztes)

**Osztályozás:** II. /1 csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Richter Gedeon Nyrt.  
1103 Budapest,  
Gyömrői út 19-21.  
Magyarország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

OGYI-T-22922/01      60×      Al//Al/Poliamid/PVC buboréksomagolás

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. október 6.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2017. július 25.