

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VELYN 100 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține cilostazol 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimat rotund, cu fețe plane, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 8 mm, marcat cu „100” pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Velyn este indicat la pacienții cu claudicație intermitentă, care nu prezintă dureri în stare de repaus și nu manifestă semne de necroză a țesutului periferic (boală arterială periferică stadiul II Fontaine) pentru prelungirea distanțelor maxime de mers parcurse fără dureri.

Velyn este indicat pentru utilizare ca tratament de linia a doua, la pacienți la care modificările stilului de viață (inclusiv renunțarea la fumat și programele de exerciții fizice [sub supraveghere]) și alte forme terapeutice adecvate nu au reușit să le amelioreze suficient simptomele de claudicație intermitentă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată de cilostazol este de 100 mg de două ori pe zi. Cilostazol trebuie administrat cu 30 de minute înainte de micul dejun și, respectiv, de masa de seară. S-a arătat că administrarea de cilostazol împreună cu alimente duce la creșterea concentrațiilor plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) ale cilostazolului, fapt ce se poate asocia cu o frecvență crescută a reacțiilor adverse.

Administrarea cilostazol trebuie inițiată de către medici cu experiență în tratamentul claudicației intermitente (vezi și pct. 4.4).

#### Mod de administrare

Medicul trebuie să reevalueze pacientul după 3 luni de tratament, având în vedere oprirea tratamentului cu cilostazol dacă se observă un efect inadecvat sau dacă simptomele nu s-au ameliorat. Pacienții tratați cu cilostazol trebuie să mențină în continuare modificările aduse stilului de viață (renunțarea la fumat și exercițiile fizice), precum și tratamentele farmacologice concomitente (cum sunt tratamentul hipolipemiant și tratamentul antiplachetar) pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Cilostazol nu este un înlocuitor al acestor tratamente.

Se recomandă reducerea dozei la 50 mg de două ori pe zi la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente cu efect puternic inhibitor asupra CYP3A4, de exemplu unele macrolide, antifungice azolice, inhibitori de protează sau medicamente care inhibă puternic CYP2C19, de exemplu omeprazol (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### *Vârstnici*

Nu există recomandări speciale privind administrarea la pacienții vârstnici.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite.

#### *Insuficiență renală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu un clearance al creatininei > 25 ml/min. Cilostazol este contraindicat la pacienții cu un clearance al creatininei ≤ 25 ml/min.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu boală hepatică ușoară. Nu există date disponibile la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Deoarece cilostazol este metabolizat extensiv de enzimele hepatice, este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate cunoscută la cilostazol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.
- Insuficiență renală severă: clearance-ul creatininei ≤ 25 ml/min.
- Insuficiență hepatică moderată sau severă.
- Insuficiență cardiacă congestivă.
- Sarcină.
- Pacienți cu orice predispoziție hemoragică cunoscută (de exemplu, ulcer gastroduodenal activ, accident vascular cerebral hemoragic recent [în ultimele șase luni], retinopatie diabetică proliferativă, hipertensiune arterială insuficient controlată terapeutic).
- Pacienți cu orice antecedente de tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară sau ectopie ventriculară multifocală, adecvat tratate sau nu, și pacienți care prezintă prelungire a intervalului QTc.
- Pacienți cu tahiaritmie severă în antecedente.
- Pacienți tratați concomitent cu două sau mai multe medicamente suplimentare, antiplachetare sau anticoagulante (de exemplu, acid acetilsalicilic, clopidogrel, heparină, warfarină, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban sau apixaban).
- Pacienți cu angină pectorală instabilă, infarct miocardic produs în ultimele 6 luni sau intervenție coronariană în ultimele 6 luni.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Indicația tratamentului cu cilostazol trebuie stabilită cu precauție avându-se în vedere și alte opțiuni de tratament, cum este revascularizarea.

Dat fiind mecanismul său de acțiune, cilostazol poate induce tahicardie, palpitații, tahiaritmie și/sau hipotensiune arterială. Creșterea frecvenței cardiace asociată cu administrarea de cilostazol este de aproximativ 5 până la 7 bpm; la pacienții cu risc, acest lucru poate avea drept consecință inducerea anginei pectorale.

Pe durata tratamentului cu cilostazol, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților care pot avea risc ridicat de evenimente adverse grave la nivel cardiac ca urmare a creșterii frecvenței cardiace, de exemplu pacienții cu boală coronariană stabilă, iar utilizarea cilostazol este contraindicată la pacienții cu angină pectorală instabilă, sau infarct miocardic/intervenție coronariană în ultimele 6 luni, sau antecedente de tahiaritmii severe (vezi pct. 4.3).

Se impune prudență în cazul prescrierii de cilostazol la pacienți cu ectopie atrială sau ventriculară și la pacienți cu fibrilație atrială sau flutter atrial.

Pacienții trebuie avertizați să raporteze orice episod hemoragic sau de apariție cu ușurință a echimozelor în timpul tratamentului. În caz de sângerare la nivelul retinei, administrarea de cilostazol trebuie oprită. Vezi pct. 4.3 și 4.5 pentru mai multe informații privind riscurile de sângerare.

Dat fiind efectul inhibitor al cilostazolului asupra agregării plachetare, este posibil să apară un risc crescut de hemoragie în contextul unei intervenții chirurgicale (inclusiv în cazul unor intervenții invazive minore, cum ar fi o extracție dentară). Dacă unui pacient urmează să i se efectueze o intervenție chirurgicală electivă, iar efectul antiplachetar nu este necesar, tratamentul cu cilostazol trebuie oprit cu 5 zile înainte de intervenția chirurgicală.

Au fost raportate rar sau foarte rar cazuri de anomalii hematologice, inclusiv trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză, pancitopenie și anemie aplastică (vezi pct. 4.8). Cei mai mulți dintre pacienți și-au revenit după întreruperea administrării de cilostazol. Cu toate acestea, unele cazuri de pancitopenie și anemie aplastică au avut consecințe letale.

Pe lângă raportarea episoadelor hemoragice și a apariției cu ușurință a echimozelor, pacienții trebuie avertizați să raporteze imediat orice alte simptome cum sunt febra și faringita, care ar putea sugera, de asemenea, dezvoltarea incipientă a discraziilor sanguine. Este necesară efectuarea unei hemoleucograme complete în cazul în care se suspicionează o infecție sau dacă există orice alte semne clinice de discrazie sanguină. Administrarea de cilostazol trebuie oprită imediat dacă există dovezi clinice sau de laborator cu privire la anomalii hematologice.

În cazul pacienților la care se administrează concomitent inhibitori puternici ai CYP3A4 sau CYP2C19, s-a evidențiat o creștere a concentrațiilor plasmatice de cilostazol. În astfel de cazuri, se recomandă o doză de cilostazol de 50 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.5 pentru mai multe informații).

Se recomandă prudență când se administrează cilostazol concomitent cu orice alt medicament cu potențial de scădere a tensiunii arteriale, din cauza posibilității de manifestare a unui efect hipotensiv suplimentar, cu tahicardie reflexă. Vezi, de asemenea, pct. 4.8.

Se impune prudență în cazul administrării de cilostazol concomitent cu alte medicamente care inhibă agregarea plachetară. Vezi pct. 4.3 și 4.5.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Inhibitori ai agregării plachetare

Cilostazol este un inhibitor PDE III cu acțiune antiplachetară. Într-un studiu clinic efectuat cu subiecți sănătoși, administrarea de cilostazol în doză de 150 mg de două ori pe zi, timp de cinci zile, nu a avut ca urmare prelungirea timpului de sângerare.

##### Acid acetilsalicilic (AAS):

Administrarea de scurtă durată ( $\leq 4$  zile) a AAS concomitent cu cilostazol a indicat o creștere cu

23-25% a inhibării agregării plachetare *ex vivo* indusă de ADP, în comparație cu administrarea AAS în monoterapie.

Nu s-au evidențiat tendințe spre o frecvență crescută a reacțiilor adverse de tip hemoragic la pacienții tratați concomitent cu cilostazol și AAS, comparativ cu pacienții la care s-a administrat concomitent placebo și doze echivalente de AAS.

#### Clopidogrel și alte medicamente antiplachetare

Administrarea concomitentă de cilostazol și clopidogrel nu a avut niciun efect asupra numărului de trombocite, a timpului de protrombină (PT) sau a timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT). Toți subiecții sănătoși din studiu au prezentat un timp mai îndelungat de sângerare sub tratament cu clopidogrel în monoterapie, iar administrarea concomitentă de cilostazol nu a avut ca urmare niciun efect suplimentar semnificativ asupra duratei de sângerare. Se recomandă prudență în cazul administrării de cilostazol concomitent cu orice medicament care inhibă agregarea plachetară. La anumite intervale de timp, trebuie avută în vedere monitorizarea timpului de sângerare. Tratamentul cu cilostazol este contraindicat în cazul pacienților la care se administrează suplimentar două sau mai multe medicamente antiplachetare/anticoagulante (vezi pct. 4.3).

O frecvență crescută a hemoragiilor a fost observată în cazul utilizării concomitente de clopidogrel, AAS și cilostazol în studiul CASTLE.

#### Anticoagulante orale, cum este warfarina

În cadrul unui studiu clinic cu doză unică, nu s-a observat nicio inhibare a metabolizării warfarinei și niciun efect asupra parametrilor de coagulare (PT, aPTT, timp de sângerare). Cu toate acestea, se recomandă prudență în cazul pacienților tratați atât cu cilostazol cât și cu un medicament anticoagulant, și este necesară monitorizarea frecventă pentru reducerea posibilității de sângerare. Tratamentul cu cilostazol este contraindicat în cazul pacienților la care se administrează suplimentar două sau mai multe medicamente antiplachetare/anticoagulante (vezi pct. 4.3)

#### Inhibitori ai enzimelor citocromului P-450 (CYP)

Cilostazol este metabolizat extensiv de enzimele CYP, în particular de CYP3A4 și CYP2C19, și într-o măsură mai mică de CYP1A2. Metabolitul dihidro, care are o eficacitate de 4-7 ori mai mare în inhibarea agregării plachetare, comparativ cu cilostazol, pare să se formeze în principal sub acțiunea CYP3A4. Metabolitul 4'-trans-hidroxi, a cărui eficacitate reprezintă o cincime din cea exercitată de cilostazol, pare să se formeze în principal sub acțiunea CYP2C19. Prin urmare, medicamentele care inhibă CYP3A4 (de exemplu, unele macrolide, antifungice azolice, inhibitori de protează) sau CYP2C19 (cum sunt inhibitori ai pompei de protoni, IPP) cresc activitatea farmacologică totală și ar putea avea capacitatea de a potența reacțiile adverse la cilostazol. În consecință, pentru pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 sau CYP2C19, doza recomandată este de 50 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Administrarea de cilostazol concomitent cu eritromicină (un inhibitor al CYP3A4) a avut ca urmare o creștere a ASC a cilostazolului cu 72%, însoțită de o creștere cu 6% a ASC a metabolitului dihidro și o creștere cu 119% a ASC a metabolitului 4'-trans-hidroxi.

Pe baza ASC, activitatea farmacologică totală a cilostazolului crește cu 34% în cazul administrării concomitente cu eritromicina. Conform acestor date, doza recomandată de cilostazol este de 50 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu eritromicină și medicamente similare (de exemplu, claritromicină).

Administrarea ketoconazolului (un inhibitor puternic al CYP3A4) concomitent cu cilostazol a avut ca urmare o creștere cu 117% a ASC a cilostazolului, însoțită de o scădere cu 15% a ASC a metabolitului dihidro și o creștere cu 87% a ASC a metabolitului 4'-trans-hidroxi. Pe baza ASC, activitatea farmacologică totală a cilostazolului crește cu 35% în cazul administrării concomitente cu

ketoconazol. Conform acestor date, doza recomandată de cilostazol este de 50 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu ketoconazol și medicamente similare (de exemplu, itraconazol).

Administrarea de cilostazol concomitent cu diltiazem (un inhibitor slab al CYP3A4) a avut ca urmare o creștere a ASC a cilostazolului cu 44%, însoțită de o creștere cu 4% a ASC a metabolitului dihidro, și o creștere cu 43% a ASC a metabolitului 4'-trans-hidroxi.

Pe baza ASC, activitatea farmacologică totală a cilostazolului crește cu 19% în cazul administrării concomitente cu diltiazem. Conform acestor date, nu este necesară nicio ajustare a dozei.

Administrarea unei singure doze de cilostazol 100 mg împreună cu 240 ml de suc de grepfrut (un inhibitor al CYP3A4 la nivel intestinal) nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii cilostazolului. Conform acestor date, nu este necesară nicio ajustare a dozei. Un efect clinic relevant asupra acțiunii cilostazolului este totuși posibil în cazul consumului unor cantități mai mari de suc de grepfrut.

Administrarea de cilostazol concomitent cu omeprazol (un inhibitor al CYP2C19) a determinat creșterea ASC a cilostazolului cu 22%, însoțită de o creștere cu 68% a ASC a metabolitului dihidro și o reducere de 36% a ASC a metabolitului 4'-trans hidroxi. Pe baza ASC, activitatea farmacologică totală crește cu 47% în cazul administrării concomitente cu omeprazol. Conform acestor date, doza recomandată de cilostazol este de 50 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu omeprazol.

#### Substrate pentru enzimele citocromului P-450

S-a arătat că cilostazol determină creșterea cu 70% a ASC a lovastatinei (substrat sensibil pentru CYP3A4) și a acidului său  $\beta$ -hidroxi. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de cilostazol cu substrate pentru CYP3A4 cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, cisapridă, halofantrină, pimozidă, derivați de ergot). Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu statine metabolizate de CYP3A4, de exemplu, simvastatină, atorvastatină și lovastatină.

#### Inductori ai enzimelor citocromului P-450

Efectul inductorilor CYP3A4 și CYP2C19 (cum sunt carbamazepină, fenitoină, rifampicină și sunătoare) asupra farmacocineticii cilostazolului nu a fost evaluat încă. Teoretic, efectul antiplachetar se poate modifica și trebuie monitorizat cu atenție în situația administrării de cilostazol concomitent cu inductori CYP3A4 și CYP2C19.

În studiile clinice, s-a constatat că fumatul (cu efect inductor al CYP1A2) a determinat scăderea concentrațiilor plasmatiche ale cilostazol cu 18%.

#### Alte interacțiuni posibile

Se impune prudență în cazul administrării de cilostazol concomitent cu un alt medicament care are potențial de scădere a tensiunii arteriale, din cauza posibilității de manifestare a unui efect hipotensiv suplimentar, cu tahicardie reflexă.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de cilostazol la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Velyn nu trebuie administrat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

#### Alăptarea

Trecerea cilostazolului în laptele matern a fost raportată în studiile efectuate la animale. Nu se cunoaște dacă cilostazol se excretă în laptele uman. Dat fiind efectul nociv potențial asupra nou-născutului alăptat, în condițiile în care mama este tratată cu cilostazol, utilizarea Velyn nu este recomandată în timpul alăptării.

## Fertilitatea

Cilostazolul a afectat în mod reversibil fertilitatea femelelor de șoarece, dar nu și a altor specii de animale (vezi pct. 5.3). Semnificația clinică este necunoscută.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Cilostazolul poate provoca amețeli și, prin urmare, pacienții trebuie avertizați să acționeze cu prudență înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice au fost cefalee (la > 30% dintre subiecți), diaree și scaune anormale (fiecare la > 15% dintre subiecți). Aceste reacții au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată și au fost atenuate uneori prin reducerea dozei.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice și în perioada ulterioară punerii pe piață sunt incluse în tabelul de mai jos.

Frecvențele sunt clasificate conform următoarei convenții:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Se consideră că reacțiile adverse observate în perioada ulterioară punerii pe piață a medicamentului sunt cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Echimoză
	Mai puțin frecvente	Anemie
	Rare	Timp de sângerare prelungit, trombocitemie
	Cu frecvență necunoscută	Tendință de sângerare, trombocitopenie, granulocitopenie, agranulocitoză, leucopenie, pancitopenie, anemie aplastică
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacție alergică
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Edem (periferic, facial), anorexie
	Mai puțin frecvente	Hiperglicemie, diabet zaharat
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeli
	Mai puțin frecvente	Insomnie, vise anormale
	Cu frecvență necunoscută	Pareză, hipoestezie
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Conjunctivită
Tulburări acustice și vestibulare	Cu frecvență necunoscută	Tinitus
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații, tahicardie, angină pectorală, aritmii, extrasistole ventriculare

	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă, tahicardie supraventriculară, tahicardie ventriculară, sincopă
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hemoragie oculară, epistaxis, hemoragie gastrointestinală, hemoragie nespecificată, hipotensiune arterială ortostatică
	Cu frecvență necunoscută	Bufeuri, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, hemoragie cerebrală, hemoragie pulmonară, hemoragie musculară, hemoragie la nivelul căilor respiratorii, hemoragie subcutanată
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Rinită, faringită
	Mai puțin frecvente	Dispnee, pneumonie, tuse
	Cu frecvență necunoscută	Pneumonie interstițială
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree, aspect anormal al materiilor fecale
	Frecvente	Greață și vărsături, dispepsie, flatulență, durere abdominală
	Mai puțin frecvente	Gastrită
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatită, funcție hepatică anormală, icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, prurit
	Cu frecvență necunoscută	Eczemă, erupții cutanate, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Insuficiență renală, disfuncție renală
	Cu frecvență necunoscută	Hematurie, polakiurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere toracică, astenie
	Mai puțin frecvente	Frisoane, stare generală de rău
	Cu frecvență necunoscută	Febră, durere
Investigații diagnostice	Cu frecvență necunoscută	Concentrații plasmatice crescute ale acidului uric, creștere a uremiei, creștere a creatininemiei

O creștere a frecvenței palpitațiilor și edemului periferic a fost observată în cazul administrării de cilostazol concomitent cu alte vasodilatatoare care cauzează tahicardia reflexă, de exemplu, blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridină.

Singurul eveniment advers care a determinat întreruperea tratamentului la  $\geq 3\%$  dintre pacienții tratați cu cilostazol a fost cefaleea. Alte cauze frecvente ale întreruperii tratamentului au inclus palpitațiile și diareea (ambele 1,1%).

Cilostazolul, ca și substanță activă, poate determina un risc crescut de sângerare, risc care poate fi potențat ca urmare a administrării concomitente cu orice alt medicament care are același potențial.

Riscul de hemoragie intraoculară poate fi crescut la pacienții cu diabet zaharat.

La pacienții cu vârsta peste 70 de ani s-a constatat o creștere a frecvenței cazurilor de diaree și palpitații.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 – RO

[Tel:+4 0757 117 259](tel:+40757117259)

Fax:+4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Există informații limitate referitoare la supradozajul acut la om. Se preconizează semne și simptome de cefalee severă, diaree, tahicardie și, posibil, aritmii cardiace.

Pacienții trebuie monitorizați și este necesară administrarea unui tratament de susținere a funcțiilor vitale. Conținutul stomacului trebuie evacuat prin inducerea emezei sau lavaj gastric, după caz.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: agenți antitrombotici, inhibitori ai agregării plachetare, exclusiv heparina, codul ATC: B01AC23.

#### Mecanism de acțiune

Pe baza datelor obținute în nouă studii controlate cu placebo (în care au fost expuși la cilostazol 1634 pacienți), s-a demonstrat că cilostazol îmbunătățește capacitatea de efort fizic, determinată pe baza modificărilor Distanței Absolute în Claudicație (DAC, sau distanța maximă de mers) și Distanței Inițiale în Claudicație (DIC, sau distanța de mers fără dureri) pe banda rulantă de testare. După 24 de săptămâni de tratament cu cilostazol 100 mg de două ori pe zi, s-au înregistrat creșteri ale valorilor DAC medii între 60,4 și 129,1 metri și, în același timp, creșteri ale valorilor DIC medii încadrate între 47,3 și 93,6 metri.

O meta-analiză realizată pe baza diferențelor dintre mediile ponderate în cadrul celor nouă studii a indicat existența unei ameliorări totale absolute post-referință la o valoare semnificativă de 42 m în ceea ce privește distanța maximă de mers (DAC) în cazul tratamentului cu cilostazol 100 mg de două ori pe zi, comparativ cu ameliorarea observată la pacienții la care s-a administrat placebo. Aceasta corespunde unei ameliorări relative de 100% față de placebo. Aparent, acest efect a fost mai scăzut la pacienții cu diabet zaharat comparativ cu pacienții fără diabet zaharat.

#### Efecte farmacodinamice

Studiile la animale au evidențiat efectele vasodilatatoare ale cilostazolului, acest lucru fiind demonstrat și în studii de mică anvergură efectuate cu subiecți umani, în care fluxul sanguin la nivelul gleznei a fost măsurat prin pletismografie cu traductor tensiometric. De asemenea, cilostazol inhibă proliferarea celulelor musculare netede la șobolan și a celulelor musculare netede umane *in vitro*, și inhibă reacția de eliberare a factorului de creștere derivat din trombocite și PF-4 la nivelul trombocitelor umane.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Studiile efectuate la animale și la om (*in vivo* și *ex vivo*) au evidențiat faptul că cilostazolul determină inhibarea reversibilă a agregării plachetare. Inhibarea este eficace împotriva unei serii de agenți agreganți (inclusiv stresul de forfecare, acidul arahidonic, colagenul, ADP și adrenalina); la om



efectul de inhibare durează până la 12 ore, iar după oprirea administrării de cilostazol, recuperarea agregării se produce în decurs de 48-96 de ore, fără hiperagregabilitate de rebound. Efectele asupra lipidelor plasmaticice circulante au fost examinate la pacienții tratați cu cilostazol. După 12 săptămâni, comparativ cu placebo, tratamentul cu cilostazol 100 mg de două ori pe zi a determinat o reducere a trigliceridelor de 0,33 mmol/l (15%) și o creștere a HDL-colesterolului de 0,10 mmol/l (10%).

Un studiu de fază IV, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a fost efectuat pentru evaluarea efectelor cilostazolului pe termen lung, cu accent pe mortalitate și siguranță. În total, 1439 de pacienți cu claudicație intermitentă și fără insuficiență cardiacă au fost tratați cu cilostazol sau li s-a administrat placebo, pe o perioadă de până la trei ani. În ceea ce privește mortalitatea, rata evenimentelor de deces observate în decurs de 36 de luni de tratament cu medicamentul din studiu, pe baza curbelor Kaplan-Meier, la un timp median de administrare a medicamentului din studiu de 18 luni, a fost de 5,6% (Î 95% cuprins între 2,8 și 8,4%) pentru cilostazol și de 6,8% (Î 95% cuprins între 1,9 și 11,5%) pentru placebo. Tratamentul de lungă durată cu cilostazol nu a ridicat probleme privind siguranța.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea de doze repetate de cilostazol 100 mg de două ori pe zi la pacienți cu boală vasculară periferică, starea de echilibru este obținută în decurs de 4 zile.

### Distributie

Cilostazolul se leagă în proporție de 95-98% de proteinele plasmaticice, în principal de albumină. Metaboliții dihidro și 4'-trans- hidroxi se leagă de proteinele plasmaticice în proporție de 97,4% și, respectiv, de 66%.

### Metabolizare

Nu există dovezi privind efectul inductor al cilostazolului asupra activității enzimelor microzomale hepatice.

### Eliminare

Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru cilostazol este de 10,5 ore. Există doi metaboliți majori, un dihidro-cilostazol și un 4'-trans-hidroxi cilostazol, ambii având timpi aparenti de înjumătățire plasmatică prin eliminare similari. Metabolitul dihidro are o acțiune de antiagregare plachetară de 4-7 ori mai puternică decât substanța originară, iar metabolitul 4'-trans-hidroxi este de cinci ori mai puțin activ. Concentrațiile plasmaticice (măsurate prin ASC) ale metaboliților dihidro și 4'-trans-hidroxi reprezintă aproximativ 41% și, respectiv, aproximativ 12% din concentrațiile plasmaticice ale cilostazolului.

Cilostazolul este eliminat în principal prin metabolizare, urmată de excretația metaboliților pe cale urinară. Principalele izoenzime implicate în metabolizare sunt cele din sistemul citocromului P-450: CYP3A4, într-o măsură mai redusă CYP2C19 și într-o măsură și mai redusă CYP1A2.

Calea principală de eliminare este cea urinară (74%), orice cantitate rămasă fiind excretată prin materiile fecale. Nicio cantitate detectabilă de cilostazol sub formă nemodificată nu este excretată prin urină, și sub 2% din doză se excretă sub forma metabolitului dihidro-cilostazol. Aproximativ 30% din doză este excretată prin urină sub forma metabolitului 4'-trans-hidroxi. Cantitatea rămasă este excretată sub formă de metaboliți, niciunul nedepășind 5% din cantitatea totală excretată.

### Liniaritate/non-liniaritate

$C_{max}$  ale cilostazolului și metaboliților circulanți principali ai acestuia cresc proporțional cu creșterea dozei. Cu toate acestea, ASC a cilostazolului și metaboliților acestuia cresc aproximativ proporțional cu doza.

### Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Farmacocinetica cilostazolului și a metabolizilor săi nu a fost influențată în mod semnificativ de vârsta sau sexul subiecților sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 50 și 80 de ani.

La subiecții cu insuficiență renală severă, fracția liberă de cilostazol a fost cu 27% mai mare, iar  $C_{max}$  și ASC au fost cu 29% și, respectiv, 39% mai mici comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

Valorile  $C_{max}$  și ASC ale metabolitului dihidro au fost cu 41% și, respectiv, 47% mai mici la subiecții cu disfuncții renale severe, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Valorile  $C_{max}$  și ASC ale metabolitului 4'-trans-hidroxi cilostazol au fost cu 173% și, respectiv, cu 209% mai mari la subiecții cu insuficiență renală severă. Medicamentul nu trebuie administrat la pacienții cu un clearance al creatininei <25 ml/min (vezi pct. 4.3).

Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, și având în vedere că cilostazolul este metabolizat extensiv de enzimele hepatice, medicamentul nu trebuie administrat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Cilostazolul și câțiva dintre metabolizii săi sunt inhibitori ai fosfodiesterazei III care suprimă degradarea AMP ciclic, determinând astfel o concentrație crescută a AMPc într-o varietate de țesuturi, inclusiv la nivelul trombocitelor și vaselor sanguine. Ca și alte medicamente inotrope și vasodilatatoare, cilostazolul a cauzat leziuni cardiovasculare la câine. Aceste leziuni nu au fost observate la șobolan sau la maimuță, și sunt considerate specifice speciei. Investigarea QTc la câine și la maimuță nu a evidențiat nicio prelungire a acestui interval după administrarea de cilostazol sau a metabolizilor săi.

Studiile de mutagenitate au avut rezultate negative cu privire la mutația genetică bacteriană, repararea ADN-ului bacterian, mutații genetice în celulele de mamifere și aberații cromozomiale *in vivo* la nivelul măduvei osoase la șoarece. În cadrul testelor *in vitro* realizate pe celule ovariene de hamster chinezesc, cilostazolul a determinat o creștere ușoară, dar semnificativă, a frecvenței aberațiilor cromozomiale. Nu au fost observate efecte neoplazice neobișnuite în cadrul studiilor de carcinogenitate cu durata de doi ani efectuate la șobolan cu doze orale (alimentare) de până la 500 mg/kg și zi iar la șoarece cu doze de până la 1000 mg/kg și zi.

La șoarece, cilostazolul a inhibat maturarea *in vitro* a ovocitelor, iar la femelele de șoarece a cauzat o afectare reversibilă a fertilității. Nu s-au observat efecte asupra fertilității la șobolani și la primatele non-umane. Relevanța pentru om este necunoscută.

Greutatea fetușilor a scăzut în cazul femelelor de șobolan la care cilostazolul a fost administrat în timpul gestației. În plus, s-a observat o creștere a dimensiunii fătului, cu anomalii externe, viscerale și scheletice la concentrații mai mari ale dozelor. La concentrații mai mici ale dozelor s-a observat retard de osificare. Expunerea în decursul ultimei perioade de gestație a determinat o frecvență crescută a puilor născuți morți și a greutateii scăzute a puilor la naștere. O frecvență crescută a retardului de osificare a sternului a fost observată la iepure.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb,  
Celuloză microcristalină,  
Carmeloză calcică,  
Hipromeloză,  
Stearat de magneziu.

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii conținând 7,14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 comprimate, ambalate în blistere din PVC-PVdC/Aluminiu. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapia S.A.,  
Strada Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca, Judet Cluj  
400632  
Romania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12079/2019/01-10

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2014  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2019