

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cilostazol STADA, 100 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 100 mg tsilostasooli.

INN. *Cilostazol*um.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge, tuhmvalge, ümmargune, lameda pinnaga, 8 mm diameetriga, mille ühele küljele on graveeritud „100“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Maksimaalse ja valuta kõndimiskauguse pikendamiseks vahelduva lonkamisega patsientidel, kellel ei ole valu puhkeolekus ega perifeersete kudede nekroosi (alajäsemete perifeersete arterite haiguse II staadium Fontaine'i klassifikatsiooni järgi).

Teise rea ravimina patsientidel, kellel muudatused elustiilis (sh suitsetamisest loobumine ja [juhendatud] füüsiline treening) ja teised sobivad meetmed ei ole vahelduva lonkamise sümptomeid piisavalt parandanud.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Tsilostasooli soovitatav annus on 100 mg kaks korda ööpäevas. Tsilostasooli tuleb võtta 30 minutit enne hommiku- ja õhtusööki. On tõestatud, et tsilostasooli manustamine söögi ajal tõstab maksimaalset plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ), millega võib kaasneda kõrvaltoimete sagenemine.

Ravi tsilostasooliga peavad alustama arstid, kes omavad kogemust *claudicatio intermittens*'i ravis (vt ka lõik 4.4).

#### Manustamisviis

Arst peab 3 ravikuu pärast patsienti uuesti hindama, pidades silmas tsilostasooli ärajätmist, kui toime on ebapiisav või sümptomid ei ole paranenud.

Tsilostasooliga ravi saavad patsiendid peavad jätkama oma elustiili muutmist (suitsetamisest loobumine ja füüsiline treening) ja farmakoloogilisi meetmeid (nt lipiidide taseme langetamine ja trombolüütiline ravi) vähendamaks kardiovaskulaarsete juhtude riski. Tsilostasool ei asenda neid raviseid.

Annuse vähendamist kuni 50 mg kaks korda ööpäevas soovitatakse nende patsientide puhul, kes saavad ravimeid, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid, nagu teatud makroliidid, asooli rühma seenevastased preparaadid, proteaasi inhibiitorid, või tugevad CYP2C19 inhibiitorid, nagu omeprasool (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### Eripopulatsioonid

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

#### *Neerukahjustus*

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on  $>25$  ml/min, ei ole vaja annust kohandada. Tsilostasool on vastunäidustatud patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on  $\leq 25$  ml/min.

#### *Maksakahjustus*

Kerge maksahaigusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Keskmise või raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Kuna tsilostasool metaboliseerub ulatuslikult maksaensüümide kaasabil, on ravim vastunäidustatud keskmise või raske maksakahjustusega patsientidele.

#### Lapsed

Lastel ei ole ohutust ja efektiivsust tõestatud.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske neerukahjustus: kreatiniini kliirens  $\leq 25$  ml/min.
- Keskmise või raske maksakahjustus.
- Südame paispuudulikkus.
- Rasedus.
- Igasugune teadaolev eelsoodumus veritsusteks (nt aktiivne peptiline haavand, hiljutine (viimase 6 kuu jooksul) hemorraagiline insult, proliferatiivne diabeetiline retinopaatia, ravile halvasti alluv hüpertensioon).
- Anamneesis ventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne fibrillatsioon või multifokaalsed ventrikulaarsed ekstrasüstolid, kas piisavalt ravitud või mitte, ja QTc intervalli pikenemine.
- Anamneesis raske tahhüarütmia.
- Kaasuv ravi vähemalt kahe täiendava trombotsüütide agregatsiooni või verehüübivust pärssiva ravimiga (nt atsetüülsalitsüülhape, klopidoogreel, hepariin, varfariin, atsenokumarool, dabigatraan, rivaroksabaan või apiksabaan).
- Ebastabiilne stenokardia, müokardiinfarkt viimase 6 kuu jooksul või koronaarkirurgiline sekkumine viimase 6 kuu jooksul.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Tsilostasooli ravi sobivust tuleb hoolikalt kaaluda teiste ravivalikute, nt revaskularisatsiooni, suhtes.

Oma toimemehhanismil põhinevalt võib tsilostasool põhjustada tahhükardia teket, südamepekslemist, tahhüarütmiat ja/või hüpotensiooni. Tsilostasooliga kaasnev südame löögisageduse tõus on ligikaudu 5...7 lööki minutis, mis võib riskipatsientidel põhjustada stenokardiat.

Patsiente, kellel võib südame löögisageduse tõusu tõttu olla suurem risk tõsiste kardiaalsete kõrvaltoimete tekkeks, nt stabiilse südame isheemiatõvega patsiendid, tuleb ravi ajal tsilostasooliga hoolikalt jälgida, samas kui tsilostasooli kasutamine on vastunäidustatud ebastabiilse stenokardiaga patsientidel ja neil, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud müokardiinfarkt või sooritatud koronaarkirurgiline sekkumine, või kellel on anamneesis raske tahhüarütmia (vt lõik 4.3).

Ettevaatlik tuleb olla tsilostasooli määramisel patsientidele, kellel esinevad kodade või vatsakeste ektoopia ning kodade virvendus või laperdus.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad peavad teatama raviaegsetest igasugustest veritsusepisoodidest või kergesti tekkivatest verevalumite juhtudest. Võrkkesta veritsuse korral tuleb tsilostasooli manustamine lõpetada. Täiendavat informatsiooni veritsusriskide kohta vt lõikudest 4.3 ja 4.5.

Tsilostasooli trombotsüütide agregatsiooni pärssiva toime tõttu on võimalik, et operatsiooni korral (sh väiksemad invasiivsed protseduurid, nagu hamba väljatõmbamine) esineb verejooksu riski tõus. Kui patsient peab minema plaanilisele operatsioonile ning trombolüütiline toime ei ole vajalik, tuleb tsilostasool ära jätta 5 päeva enne operatsiooni.

Hematoloogilistest kõrvalekalletest, sh trombotsütopeenia, leukopeenia, agranulotsütoos, pantsütopeenia ja aplastiline aneemia, on teatatud harva või väga harva (vt lõik 4.8). Enamus patsiente paranes pärast tsilostasooli ärajätmist. Siiski mõned pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhud lõppesid letaalselt.

Lisaks veritsuse episoodidest ja hematoomide kergest tekkimisest teatamisele tuleb patsiente hoiatada koheselt teavitada igasugustest muudest nähtudest, mis võivad samuti viidata algavale vere düskraasiale, nagu palavik ja kurguvalu. Infektsiooni kahtlusel või vere düskraasia mõne muu kliinilise tundemärgi olemasolul tuleb teha täisvere analüüs. Hematoloogiliste kõrvalekallete kliiniliste või laboratoorsete tõendite korral tuleb ravi tsilostasooliga kohe lõpetada.

CYP3A4 või CYP2C19 tugevaid inhibiitoreid saavatel patsientidel on tsilostasooli plasmatasemed tõusnud. Sellistel juhtudel soovitatakse tsilostasooli annustada 50 mg kaks korda ööpäevas (täiendav info vt lõik 4.5).

Tsilostasooli samaaegsel kasutamisel mõne teise potentsiaalselt vererõhku langetava ravimiga tuleb olla ettevaatlik, sest võib tekkida täiendav hüpotensiivne toime koos reflektorse tahhükardiaga. Vt ka lõik 4.8.

Tsilostasooli samaaegsel kasutamisel teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimitega tuleb olla ettevaatlik. Vt lõigud 4.3 ja 4.5.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid

Tsilostasool on trombolüütilise aktiivsusega PDE III inhibiitor. Tervete inimestega läbiviidud kliinilises uuringus ei põhjutanud tsilostasooli annustamine 150 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul veritsusaja pikenemist.

Atsetüülsalitsüülhape (ASH). ASH ja tsilostasooli lühiajaline ( $\leq 4$  päeva) samaaegne kasutamine osutas ADP-indutseeritud *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni pärssimise 23...25%-lisele suurenemisele, võrreldes ainult ASH kasutamisega.

Tsilostasooli ja ASH-t kasutataval patsientidel ei täheldatud kalduvust hemorraagiliste kõrvaltoimete sagenemisele, võrreldes patsientidega, kes kasutasid platseebot ja ASH samaväärseid annuseid.

##### Klopidogreel ja teised trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid

Tsilostasooli ja klopidogreeli samaaegne manustamine ei avaldanud mingit toimet trombotsüütide arvule, protrombiinajale (PT) ega aktiveeritud osalisele tromboplastiinajale (aPTT). Kõigil uuringusse kaasatud tervetel inimestel esines veritsusaja pikenemine ainult klopidogreeliga ning samaaegne tsilostasooli manustamine ei avaldanud olulist täiendavat mõju veritsusajale. Tsilostasooli samaaegsel kasutamisel ükskõik millise trombotsüütide agregatsiooni pärssiva ravimiga soovitatakse

olla ettevaatlik. Aeg-ajalt tuleb kontrollida veritsusaega. Tsilostasooli ravi on vastunäidustatud patsientidele, kes kasutavad vähemalt kahte täiendavat trombotsüütide agregatsiooni/verehüübivust pärssivat ravimit (vt lõik 4.3).

CASTLE uuringus täheldati suuremat verejooksude määra patsientidel, kes said samaaegselt klopido greeli, ASH-t ja tsilostasooli.

#### Suukaudsed verehüübivust pärssivad ravimid, nagu varfariin

Üheannuselises kliinilises uuringus ei täheldatud varfariini metabolismi pärssimist ega toimet hüübivuse parameetritele (PT, aPTT, veritsusaeg). Siiski soovitatakse olla tähelepanelik patsientidega, kes saavad nii tsilostasooli kui ka ükskõik missugust verehüübivuse vastast ainet, ning veritsuse võimaluse vähendamiseks on vajalik sage monitooring.

Tsilostasooli ravi on vastunäidustatud patsientidele, kes saavad vähemalt kahte täiendavat trombotsüütide agregatsiooni/verehüübivust pärssivat ravimit (vt lõik 4.3).

#### Tsütokroom P-450 (CYP) ensüümi inhibiitorid

Tsilostasool metaboliseerub ulatuslikult CYP ensüümide, eriti CYP3A4 ja CYP2C19 ning vähemal määral CYP1A2, abil. Näib, et dehüdro metaboliit, mis on trombotsüütide agregatsiooni pärssimises tsilostasoolist 4...7 korda tugevam, moodustub peamiselt CYP3A4 kaudu. Näib, et 4'-trans-hüdroksümetaboliit, mille tugevus on üks viiendik tsilostasooli omast, moodustub peamiselt CYP2C19 kaudu. Seega ravimid, mis pärssivad CYP3A4 (nt teatud makroliidid, asooli rühma seenevastased preparaadid, proteaasi inhibiitorid) või CYP2C19 (nagu prootonpumba inhibiitorid, PPI-d), tõstavad tsilostasooli üldist farmakoloogilist aktiivsust ning võivad potentsiaalselt tugevdada tsilostasooli kõrvaltoimeid. Seega on samaaegselt tugevaid CYP3A4 või CYP2C19 inhibiitoreid kasutavate patsientide soovitatavaks annuseks 50 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Tsilostasooli ja erütromütsiini (CYP3A4 inhibiitor) samaaegse manustamise tulemuseks oli tsilostasooli AUC 72% suurenemine, millega kaasnes dehüdro metaboliidi AUC 6% suurenemine ja 4'-trans-hüdroksümetaboliidi AUC 119% suurenemine.

AUC-l põhinevalt suureneb tsilostasooli ja erütromütsiini koosmanustamisel tsilostasooli farmakoloogiline koguaktiivsus 34% võrra. Nende andmete põhjal on tsilostasooli soovitatav annus erütromütsiini ja teiste sarnaste ravimite (nt klaritromütsiin) samaaegsel kasutamisel 50 mg kaks korda ööpäevas.

Ketokonasooli (CYP3A4 inhibiitor) ja tsilostasooli koosmanustamisel suurenes tsilostasooli AUC 117%, millega kaasnes dehüdro metaboliidi AUC 15% vähenemine ja 4'-trans-hüdroksümetaboliidi AUC 87% suurenemine. AUC-l põhinevalt suureneb tsilostasooli ja ketokonasooli koosmanustamisel tsilostasooli farmakoloogiline koguaktiivsus 35% võrra. Nende andmete põhjal on tsilostasooli soovitatav annus ketokonasooli ja teiste sarnaste ravimite (nt itrakonasool) samaaegsel kasutamisel 50 mg kaks korda ööpäevas.

Diltiaseemi (CYP3A4 nõrk inhibiitor) ja tsilostasooli koosmanustamisel suurenes tsilostasooli AUC 44%, millega kaasnes dehüdro metaboliidi AUC 4% ja 4'-trans-hüdroksümetaboliidi AUC 43% suurenemine.

AUC-l põhinevalt suureneb tsilostasooli ja diltiaseemi koosmanustamisel tsilostasooli farmakoloogiline koguaktiivsus 19% võrra. Nende andmete põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik. Tsilostasooli ühekordse 100 mg annuse manustamine koos 240 ml greibimahlaga (seedeensüümi CYP3A4 inhibiitor) ei avaldanud tsilostasooli farmakokineetikale nimetamisväärtset toimet. Nende andmete põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik. Greibimahla suuremate koguste kliiniliselt oluline toime tsilostasooli farmakokineetikale on siiski võimalik.

Tsilostasooli ja omeprasooli (CYP2C19 inhibiitor) samaaegsel manustamisel suurenes tsilostasooli AUC 22%, millega kaasnes dehüdro metaboliidi AUC 68% suurenemine ja 4'-trans-hüdroksümetaboliidi AUC 36% vähenemine. AUC-l põhinevalt suureneb tsilostasooli ja omeprasooli koosmanustamisel tsilostasooli farmakoloogiline koguaktiivsus 47% võrra. Nende andmete põhjal on tsilostasooli soovitatav annus omeprasooliga samaaegsel kasutamisel 50 mg kaks korda ööpäevas.

#### Tsütokroom P-450 ensüümide substraadid

Tsilostasool suurendas lovastatiini (CYP3A4 tundlik substraat) ja selle beetahüdroksühappe AUC-d 70% võrra. Tsilostasooli manustamisel koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega (nt tsisapriid, halofantriin, pimosiid, tungaltera derivaadid) tuleb olla ettevaatlik. Manustamisel koos CYP3A4 abil metaboliseeruvate statiinidega, nt simvastatiin, atorvastatiin ja lovastatiin, tuleb olla ettevaatlik.

#### Tsütokroom P-450 ensüümide indutseerijad

CYP3A4 ja CYP2C19 indutseerijate (nt karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin ja naistepuna) toimet tsilostasooli farmakokineetikale ei ole hinnatud. Tsilostasooli manustamisel koos CYP3A4 ja CYP2C19 indutseerijatega võib trombolüütiline toime teoreetiliselt muutuda ning seda tuleb hoolikalt jälgida. Kliinilistes uuringutes vähendas suitsetamine (mis indutseerib CYP1A2) tsilostasooli plasmakontsentratsiooni 18% võrra.

#### Teised potentsiaalsed koostoimed

Tsilostasooli kasutamisel koos teiste potentsiaalselt vererõhku langetavate ravimitega tuleb olla ettevaatlik, sest võib tekkida aditiivne hüpotensiivne toime koos reflektorse tahhükardiaga.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Tsilostasooli kasutamise kohta rasedatel on andmeid ebapiisavalt. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada. Cilostazol STADA't ei tohi kasutada raseduse ajal (vt lõik 4.3).

#### Imetamine

Loomkatsetes on registreeritud tsilostasooli eritumist emapiima. Ei ole teada, kas tsilostasool eritub inimese rinnapiima. Cilostazol STADA't ei soovitata kasutada imetamise ajal, kuna ravitava ema rinnapiimatoidul oleval imikul võivad avalduda kahjulikud toimed.

#### Fertiilsus

Tsilostasool tekitab pöörduvat viljakuse langust emastel hiirtel, aga mitte teistel loomaliikidel (vt lõik 5.3). Selle leiu kliiniline olulisus on teadmata.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tsilostasool võib põhjustada pearinglust ning patsientidele tuleb soovitada ettevaatust enne autojuhtimist või masinatega töötamist.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimeteks peavalu (>30%), kõhulahtisus ja ebanormaalne väljaheide (kumbki >15%). Need reaktsioonid olid tavaliselt kerge või mõõduka intensiivsusega ning leevenesid vahel pärast annuse vähendamist.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil täheldatud kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevas tabelis.

Esinemissagedused vastavad alljärgnevale:

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

Harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ )

Väga harv ( $< 1/10000$ )

Tadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Turuletulekujärgselt täheldatud reaktsioonide esinemissagedust on käsitletud kui teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Ekhümoos
	Aeg-ajalt	Aneemia
	Harv	Veritsusaja pikenemine, trombotsüteemia
	Teadmata	Veritsemiskalduvus, trombotsütoopenia, granulotsütoopenia, agranulotsütoos, leukopeenia, pantsütoopenia, aplastiline aneemia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Allergiline reaktsioon
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	Tursed (perifeersed, näol), anoreksia
	Aeg-ajalt	Hüperglükeemia, suhkurtõbi
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Aeg-ajalt	Ärevus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus
	Aeg-ajalt	Unetus, ebanormaalsed unenäod
	Teadmata	Parees, hüpesteesia
<i>Silma kahjustused</i>	Teadmata	Konjunktiviit
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Teadmata	Tinnitus
<i>Südame häired</i>	Sage	Südamepekslemine, tahhükardia, stenokardia, arütmia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt, kodade fibrillatsioon, südame paispuudulikkus, supraventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne tahhükardia, süngoop
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Aeg-ajalt	Silma hemorraagia, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, täpsustamata verejooks, ortostaatiline hüpotensioon
	Teadmata	Kuumahood, hüpertensioon, hüpotensioon, ajuverejooks, kopsuverejooks, lihasverejooks, hingamisteede verejooks, nahaalune verejooks
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiimumi häired</i>	Sage	Nohu, farüingiit
	Aeg-ajalt	Düspnoe, pneumoonia, köha
	Teadmata	Interstitsiaalne pneumoonia
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Kõhulahtisus, ebanormaalne väljaheide
	Sage	Iiveldus ja oksendamine, düspepsia, meteorism, kõhuvalu
	Aeg-ajalt	Gastriit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Teadmata	Hepatiit, maksafunktsiooni häire, ikterus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Lööve, sügelus
	Teadmata	Ekseem, nahaerupsioonid, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, urtikaaria
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Müalgia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Harv	Neerupuudulikkus, neerukahjustus
	Teadmata	Hematuuria, pollakisuuria
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Valu rindkeres, asteenia
	Aeg-ajalt	Külmavärinad, halb enesetunne
	Teadmata	Palavik, valu
<i>Uuringud</i>	Teadmata	Kusihappe taseme tõus, vere uureataseme tõus, vere kreatiniinitaseme tõus

Südamepekslemise ja perifeersete tursete esinemissageduse tõusu täheldati tsilostasooli kombineerimisel teiste reflektorset tahhükardiat põhjustavate vasodilataatoritega, nt dihidropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaatorid.

Ainus kõrvaltoime, mis nõudis tsilostasooliga ravi katkestamist  $\geq 3\%$ -l patsientidest, oli peavalu. Teisteks sagedasteks ravi katkestamise põhjusteks olid südamepekslemine ja kõhulahtisus (kumbki 1,1%).

Tsilostasool iseenesest võib põhjustada kõrgeenenud veritsusriski ning seda riski võib tõsta koosmanustamine samasuguse potentsiaaliga ravimitega.

Silmasisese veritsuse risk võib olla kõrgem suhkurtõvega patsientidel.

Kõhulahtisuse ja südamepekslemise esinemissagedus osutus kõrgemaks üle 70 aasta vanustel patsientidel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Ägeda üleannustamise kohta inimestel on teave piiratud. Oletatavateks sümptomiteks võivad olla tugev peavalu, kõhulahtisus, tahhükardia ja võimalikud südame arütmiaid.

Patsiente tuleb jälgida ning määrata toetav ravi. Vajadusel tuleb magu tühjendada oksendamise esilekutsumise või maoloputuse abil.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid v.a. hepariin, ATC-kood: B01A C 23

#### Toimemehhanism

Üheksast platseebokontrolliga uuringust (kus 1634 patsienti oli eksponeeritud tsilostasoolile) saadud andmed näitasid, et tsilostasool parandab füüsilist võimekust, mida hinnati absoluutse lonkamisdistsantsi (*Absolute Claudication Distance/ACD* ehk maksimaalne kõndimisdistsants) ja esmase lonkamisdistsantsi (*Initial Claudication Distance/ICD* ehk valuvaba kõndimisdistsants) muutuste alusel kõnnirajal (*treadmill*) testimise järgi. Pärast 24-nädalast ravi tsilostasooliga 100 mg kaks korda ööpäevas olid keskmised ACD suurenemised vahemikus 60,4...129,1 meetrit, kusjuures keskmised ICD suurenemised jäid vahemikku 47,3...93,6 meetrit.

Üheksa uuringu kaalutud keskmistel erinevustel põhinev metaanalüüs näitas, et tsilostasooli annustamisega 100 mg kaks korda ööpäevas kaasnes märkimisväärne absoluutne üldparanemine (42 meetrit) ravieelsest, maksimaalse kõndimisdistsantsi (ACD) osas, võrreldes paranemisega platseebo puhul. See vastab 100%-lisele suhtelisele paranemisele platseeboga võrreldes. Suhkruhaigetel oli see toime nõrgem kui mittediabeetilistel patsientidel.

#### Farmakodünaamilised toimed

Loomuuringud on näidanud, et tsilostasool omab vasodilatoorseid toimeid, mida on tõestatud väikestes uuringutes inimestega, kus verevoolu mõõdeti pahkluu piirkonnas tensomeeter-pletüsmograafia abil. Tsilostasool pärsib ka rottide silelihasrakkude proliferatsiooni ja inimese silelihasrakkude proliferatsiooni *in vitro* ning pärsib trombotsüütidest tuletatud kasvufaktori ja PF-4 trombotsüütide vabanemise reaktsiooni inimese trombotsüütides.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuringud loomadelt ja inimestel (*in vivo* ja *ex vivo*) on näidanud, et tsilostasool põhjustab pöörduvat trombotsüütide agregatsiooni pärssimist. Pärssimine toimib mitme agregeeriva teguri (sh nihkepinge, arahhidoonhape, kollageen, ADP ja adrenaliin) vastu. Inimesel kestab pärssimine kuni 12 tundi ning pärast tsilostasooli manustamise lõpetamist taastub agregatsioon 48...96 tunni jooksul ilma tagasilöögi hüperagregatsioonita. Tsilostasooli kasutataval patsientidel on uuritud toimeid tsirkuleerivatele plasmaliipiididele. Võrreldes platseeboga, kaasnes tsilostasooli annustamisega 100 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala pärast triglütseriidide taseme langus 0,33 mmol/l (15%) ja HDL-kolesterooli taseme tõus 0,10 mmol/l (10%).

Tsilostasooli pikaajaliste toimete hindamiseks viidi läbi suremusele ja ohutusele fokuseeritud randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud IV faasi uuring. Tsilostasooli või platseeboga raviti kuni kolme aasta jooksul kokku 1439 *claudicatio intermittens* iga ja ilma südamepuudulikkuseta patsienti. Suremuse osas oli uuringuravimi kasutamisel mediaanselt 18 kuu jooksul surmajuhtumite 36-kuuline täheldatud esinemissagedus Kaplan-Meieri meetodil 5,6% (95% usaldusvahemik 2,8 kuni 8,4%) tsilostasooli rühmas ja 6,8% (95% usaldusvahemik 1,9 kuni 11,5%) platseeborühmas. Pikaajaline ravi tsilostasooliga ei tõstatanud ohutusprobleeme.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Pärast tsilostasooli korduvat manustamist annustes 100 mg kaks korda ööpäevas perifeerse veresoonekonna haigusega patsientidele saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 4 päeva jooksul.

#### Jaotumine

Tsilostasool seondub 95...98% ulatuses valkudega, peamiselt albumiiniga. Dehüdrometaboliit ja 4'-trans-hüdroksümetaboliit seonduvad vastavalt 97,4% ja 66% ulatuses valkudega.

#### Biotransformatsioon

Puuduvad tõendid selle kohta, et tsilostasool indutseeriks maksa mikrosomaalseid ensüüme.

#### Eritumine

Tsilostasooli näiv eliminatsiooni poolväärtusaeg on 10,5 tundi. Kaks peamist metaboliiti on dehüdrotsilostasool ja 4'-trans-hüdroksütsilostasool, mis mõlemad omavad samasugust näivat poolväärtusaega. Dehüdrometaboliit on 4...7 korda aktiivsem trombotsüütide antiagregant kui lähteühend ning 4'-trans-hüdroksümetaboliit omab ühte viiendikku lähteühendi aktiivsusest. Dehüdro- ja 4'-trans-hüdroksümetaboliidi kontsentratsioonid plasmas (mõõdetuna AUC järgi) on vastavalt ligikaudu 41% ja ligikaudu 12% tsilostasooli kontsentratsioonist.

Tsilostasool elimineerub peamiselt metabolismi ja sellele järgneva metaboliitide renaalse eritumise kaudu. Aine metabolismi kaasatud peamisteks isoensüümideks on tsütokroom P-450 CYP3A4, vähemal määral CYP2C19 ning veel vähemal määral CYP1A2.

Peamine eliminatsioonitee on renaalne (74%) ning ülejäänud eritub väljaheitega. Uriiniga eritub mittemõõdetav kogus esialgset tsilostasooli ning vähem kui 2% annusest eritub dehüdrotsilostasoolmetaboliidina. Ligikaudu 30% annusest eritub uriiniga 4'-trans-hüdroksümetaboliidina. Ülejäänud eritub metaboliitidena, millest ükski ei ületa 5% eritunud metaboliitide üldkogusest.



### Lineaarsus/mittelineaarsus

Tsilostasooli ja tema peamiste tsirkuleerivate metaboliitide  $C_{max}$  tõuseb vähem kui proportsionaalselt annuste suurendamisega. Ometi tsilostasooli ja tema metaboliitide AUC suureneb ligikaudu proportsionaalselt annusega.

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

Tervetel 50...80-aastastel inimestel ei mõjutanud vanus ega sugu oluliselt tsilostasooli ega tema metaboliitide farmakokineetikat.

Raske neerukahjustusega patsientidel oli tsilostasooli vaba fraktsioon 27% suurem ning  $C_{max}$  ja AUC olid vastavalt 29% ja 39% väiksemad kui normaalse neerufunktsiooniga inimestel. Raske neerukahjustusega patsientidel olid dehüdrometaboliidi  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 41% ja 47% väiksemad kui normaalse neerufunktsiooniga inimestel. 4'-trans-hüdroksütsilostasooli  $C_{max}$  ja AUC olid raske neerukahjustusega patsientidel vastavalt 173% ja 209% suuremad. Ravimit ei tohi manustada patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on  $<25$  ml/min (vt lõik 4.3).

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad ning kuna tsilostasool metaboliseerub ulatuslikult maksaensüümide abil, ei tohi ravimit neil patsientidel kasutada (vt lõik 4.3).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tsilostasool ja tema mitmed metaboliidid on fosfodiesteras III inhibiitorid, mis pärsivad tsüklilise AMP lagundamist, mille tagajärjeks on cAMP taseme tõus mitmes koes, sh trombotsüütides ja veresoontes. Nagu ka teised positiivsed inotroopsed ja vasodilatoorsed ained, kutsus tsilostasool esile kardiovaskulaarseid kahjustusi koertel. Selliseid kahjustusi ei tuvastatud rottidel ega ahvidel ning neid peetakse liigispetsiifilisteks. Pärast tsilostasooli või tema metaboliitide manustamist koertele ja ahvidele ei tuvastatud QTc intervalli pikenemist.

Mutageensuse uuringud olid negatiivsed bakteriaalse geenmutatsiooni, bakteriaalse DNA paranduse, imetajarakkude geenmutatsiooni ja hiire *in vivo* luuüdi kromosomaalsete aberratsioonide osas. Hiina hamstri munarakkudega läbiviidud *in vitro* testides põhjustas tsilostasool kromosoomi aberratsioonide nõrka, kuid olulist esinemissageduse tõusu. Kaheaastases kartsinogeensuse uuringus, milles rottidele manustati suukaudselt (toidule lisatuna) annuseid kuni 500 mg/kg/ööpäevas ja hiirtele kuni 1000 mg/kg/ööpäevas, ei tuvastatud mingeid ebatavalisi neoplastilisi tulemusi.

Tiinetele rottidele manustamisel vähenes loodetel kehakaal. Lisaks täheldati suurte annuste korral loodetel väliste, sisikonna ja skeleti hälvete sagenemist. Väiksemate annuste puhul täheldati luustumise aeglustumist. Tiinuse hilisjärgus manustamisega kaasnes surnultsündide sagenemine ja järglaste madalam sünnikaal. Kүүлikutel täheldati rinnaku aeglustunud luustumise esinemissageduse tõusu.

Tsilostasool pärssis hiire munarakkude küpsemist *in vitro* ja tekitas emastel hiirtel pöörduvat viljakuse langust. Rottide ja primaatide puhul mõju viljakusele ei ilmnunud. Selle leiu olulisus inimeste puhul on teadmata.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Maisitärklis  
Mikrokristalliline tselluloos  
Kaltsiumkarmelloos  
Hüpromelloos

Magneesiumstearaat.

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Üks karp sisaldab 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 tabletti PVC/PVDC alumiiniumblistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastraße 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

844614

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.04.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.04.2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

aprill 2019