

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cilozek, 50 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 50 mg tsilostasooli.

INN. *Cilostazolium*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett

Valge ümmargune lame, 7 mm läbimõõduga tablett, mille ühele küljele on pressitud "50".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

Teise rea ravimina patsientidel, kellel muudatused elustiilis (sealhulgas 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. Tsilostasooli võtmine koos toiduga on suurendanud tsilostasooli maksimaalseid plasmakontsentratsioone ( $C_{max}$ ), millega võib kaasneda kõrvaltoimete sagenemine.

Tsilostasooli ravi peab alustama vahelduva lonkamise ravis kogenud arst (vt ka lõik 4.4).

#### Manustamisviis

Pärast 3-kuulist ravi peab arst patsienti uuesti hindama ja tsilostasooli ravi lõpetama, kui toime on ebapiisav või sümptomid ei ole paranenud.

Tsilostasooliga ravi saavad patsiendid peavad jätkama muudatustega oma elustiilis (suitsetamisest loobumine ja füüsiline treening) ning farmakoloogiliste meetmetega (nt lipiidide taseme vähendamine ja trombotsüütidevastane ravi), et vähendada kardiovaskulaarsete juhtude tekkimise riski. Tsilostasool ei asenda neid raviviise.

Kui patsient kasutab ravimeid, mis inhibeerivad tugevalt CYP3A4, näiteks teatavaid makroliide, seenevastaseid asoole, proteaasi inhibiitoreid, või CYP2C19 tugevaid inhibiitoreid, näiteks omeprasooli, on soovitatav vähendada annus 50 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

## Eakad

Eakate suhtes ei ole erilisi annustamisnõudeid.

## Lapsed

Ravimi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

## Neerufunktsiooni kahjustus

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on  $>25$  ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik. Patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on  $\leq 25$  ml/min, on tsilostasool vastunäidustatud.

## Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksahaigusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Maksaensüümid metaboliseerivad tsilostasooli ulatuslikult, mistõttu see on mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele vastunäidustatud.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus tsilostasooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske neerukahjustus: kreatiniini kliirens  $\leq 25$  ml/min.
- Mõõdukas või raske maksafunktsiooni kahjustus.
- Südame paispuudulikkus.
- Rasedus.
- Patsiendid, kellel on teadaolev eelsoodumus veritsuste tekkimisele (nt aktiivne maohaavand, hiljuti (viimase kuue kuu jooksul) esinenud hemorraagiline insult, proliferatiivne diabeetiline retinopaatia, halvasti ravile alluv hüpertensioon).
- Patsiendid, kelle on anamneesis vatsakeste tahhükardia, vatsakeste virvendus või multifokaalne ventrikulaarne ektoopia, olenemata sellest, kas seda on piisavalt ravitud või mitte, ning pikenenud QTc-intervalliga patsiendid.
- Patsiendid, kellel on esinenud rasket tahhüarütmiaid.
- Patsiendid, keda ravitakse samaaegselt veel kahe või rohkema trombotsüütide- või hüübimisvastase ainega (nt atsetüülsalitsüülhape, klopidoogreel, hepariin, varfariin, atsenokumarool, dabigatraan, rivaroksabaan või apiksabaan).
- Patsiendid, kellel on ebastabiilne stenokardia või on olnud müokardiinfarkt viimase 6 kuu jooksul või pärgarteri operatsioon viimase 6 kuu jooksul.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Tsilostasooli ravi sobivust tuleb hoolikalt kaaluda võrreldes teiste ravivõimalustega, näiteks revaskulariseerimisega.

Tsilostasool võib oma toimemehhanismi tõttu põhjustada tahhükardia teket, südamepekslemist, tahhüarütmiaid ja/või hüpotensiooni. Tsilostasooliga seotud südamegevuse kiirenemine on ligikaudu 5 kuni 7 lööki minutis; riskirühma kuuluvatel patsientidel võib see põhjustada stenokardiat.

Patsiente, kellel on risk tõsiste südamega seotud kõrvaltoimete tekkeks südamegevuse kiirenemise tagajärjel, näiteks stabiilse pärgarterite haigusega patsiente, tuleb ravi ajal tsilostasooliga hoolikalt jälgida, kuid ebastabiilse stenokardiaga patsientidele või kellel on olnud viimase 6 kuu jooksul müokardiinfarkt / pärgarterite operatsioon või on esinenud rasket tahhüarütmiaid, on tsilostasooli kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tsilostasooli määramisel kodade või vatsakeste ektoopiaga ja kodade virvenduse või laperdusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad peavad teatama kõikidest ravi ajal tekkinud veritsemise või kergesti tekkinud verevalumite juhtudest. Võrkkesta veritsemise korral tuleb tsilostasooli manustamine katkestada. Lisateavet veritsemisriskide kohta vt lõikudest 4.3 ja 4.5.

Tsilostasooli pärssiva toime tõttu trombotsüütide agregatsioonile võib operatsiooni korral (kaasa arvatud väiksemad invasiivsed sekkumised, nagu hamba väljatõmbamine) veritsemine tugevneda. Patsiendi valikulise operatsiooni korral, mille puhul ei ole trombotsüütidevastane toime vajalik, tuleb tsilostasooli kasutamine 5 päeva enne operatsiooni katkestada.

Harvadel või väga harvadel juhtudel on esinenud hematoloogilisi häireid, sealhulgas trombotsütopeeniat, leukopeeniat, agranulotsütoosi, pantsütopeeniat ja aplastilist aneemiat (vt lõik 4.8). Enamikul patsientidest see paranes tsilostasooli kasutamise lõpetamisel. Kuid mõnel juhul lõppes pantsütopeenia ja aplastiline aneemia surmaga.

Patsiente tuleb hoiatada, et lisaks veritsemise ja kergesti tekkivate verevalumite juhtudest teatamisele peavad nad teatama kohe ka kõigist muudest nähtudest, mis võivad samuti viidata algavale vere düskraasiale, näiteks palavikust ja kurguvalu. Infektsiooni kahtluse korral või kui on muid tõendeid vere düskraasia kohta, tuleb teha täisvere analüüs. Hematoloogiliste häirete kliiniliste või laboratoorsete tõendite korral tuleb tsilostasooli kasutamine kohe katkestada.

Tugevaid CYP3A4 või CYP2C19 inhibiitoreid kasutavatel patsientidel tõusid tsilostasooli tasemed vereplasmas. Sel juhul on soovitatav kasutada tsilostasooli annust 50 mg kaks korda ööpäevas (lisateavet vt lõik 4.5).

Tsilostasooli manustamisel koos mõne teise ainega, mis võib langetada vererõhku, tuleb olla ettevaatlik, sest võib tekkida täiendav hüpotensiivne toime koos reflekstahhükardiaga. Vt ka lõik 4.8.

Tsilostasooli manustamisel koos teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainetega tuleb olla ettevaatlik. Vt lõigud 4.3 ja 4.5.

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

##### Trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ained

Tsilostasool on trombotsüütidevastase aktiivsusega PDE III inhibiitor. Tervete vabatahtlikega kliinilises uuringus ei põhjustanud tsilostasooli manustamine 150 mg kaks korda ööpäevas viie päeva jooksul veritsemisaja pikenedamist.

Atsetüülsalitsüülhape. Atsetüülsalitsüülhappe lühiajalisel ( $\leq 4$  päeva) manustamisel koos tsilostasooliga suurenes ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni inhibitsioon *ex vivo* 23...25%, võrreldes ainult atsetüülsalitsüülhappe kasutamisega.

Tsilostasooli ja atsetüülsalitsüülhapet võtvatel patsientidel ei esinenud suundumust hemorraagiliste kõrvaltoimete sagenemisele võrreldes platseebot ja samaväärset atsetüülsalitsüülhappe annust võtnud patsientidega.

##### Klopidogreel ja teised trombotsüütidevastased ravimid

Tsilostasooli ja klopidogreeli samaaegne manustamine ei mõjutanud trombotsüütide arvu, protrombiiniaega (PT) ega aktiveeritud osalist tromboplastiiniaega (aPTT). Kõikidel tervetel uuringus osalenutel pikenes veritsemisaeg ainult klopidogreeli kasutamisel ning tsilostasooli samaaegne manustamine veritsemisaega oluliselt täiendavalt ei pikendanud. Tsilostasooli manustamisel koos ükskõik millise trombotsüütide agregatsiooni pärssiva ravimiga tuleb olla ettevaatlik. Aeg-ajalt tuleb jälgida veritsemisaja pikkust. Kaht või rohkemat täiendavat trombotsüütide-/hüübimisvastast ravimit kasutavatele patsientidele on tsilostasooli ravi vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Uuringus CASTLE täheldati klopidogreeli, atsetüülsalitsüülhappe ja tsilostasooli samaaegsel kasutamisel verejooksude sagenemist.

##### Suukaudsed antikoagulandid, nagu varfariin

Üheannuselises kliinilises uuringus varfariini metabolismi inhibeerimist ega mõju hüübimise parameetritele (PT, aPTT, veritsemisaeg) ei täheldatud. Patsientidega, kellele manustatakse nii

tsilostasooli kui ka mis tahes hüübimisvastast ainet, peab siiski olema ettevaatlik ja neid sageli jälgima veritsemise võimaluse vähendamiseks.

Kaht või rohkemat täiendavat trombotsüütide-/hüübimisvastast ravimit kasutavatele patsientidele on tsilostasooli ravi vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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

Tsilostasooli metaboliseerivad ulatuslikult CYP-ensüümid, eelkõige CYP3A4 ja CYP2C19 ning vähemal määral CYP1A2. Dehüdrometaboliit, mis inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni 4...7 korda tugevamini kui tsilostasool, näib moodustuvat eelkõige CYP3A4 kaudu. 4'-trans-hüdroksümetaboliit, mille tugevus moodustab viiendiku tsilostasooli omast, näib moodustuvat eelkõige CYP2C19 kaudu. Seetõttu suurendavad CYP3A4 inhibeerivad ravimid (nt teatud makroliidid, seenevastased asoolid, proteaasi inhibiitorid) või CYP2C19 inhibeerivad ravimid (nt prootonpumba inhibiitorid) üldist farmakoloogilist aktiivsust ja võivad potentsiaalselt tugevdada tsilostasooli kõrvaltoimeid. Seega on soovitatav annus samaaegselt tugevaid CYP3A4 või CYP2C19 inhibiitoreid kasutavatele patsientidele 50 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Tsilostasooli manustamisel koos erütromütsiiniga (CYP3A4 inhibiitor) suurenes tsilostasooli AUC 72%, millega kaasnes dehüdrometaboliidi AUC 6% suurenemine ning 4'-trans-hüdroksümetaboliidi AUC 119% suurenemine.

Tsilostasooli üldine farmakoloogiline aktiivsus suureneb AUC põhjal 34% selle manustamisel koos erütromütsiiniga. Nende andmete põhjal on erütromütsiini ja teiste sarnaste ainete (nt klaritromütsiin) samaaegsel kasutamisel tsilostasooli soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas.

Ketokonasooli (CYP3A4 inhibiitor) ja tsilostasooli koosmanustamisel suurenes tsilostasooli AUC 117% võrra, millega kaasnes dehüdrometaboliidi AUC 15% vähenemine ja 4'-trans-hüdroksümetaboliidi AUC 87% suurenemine. AUC põhjal suureneb tsilostasooli üldine farmakoloogiline aktiivsus 35% võrra selle manustamisel koos ketokonasooliga. Nende andmete põhjal on ketokonasooli ja teiste sarnaste ainete (nt itrakonasool) samaaegsel kasutamisel tsilostasooli soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas.

Tsilostasooli manustamine koos diltiaseemiga (CYP3A4 nõrk inhibiitor) suurendas tsilostasooli AUC-d 44%, millega kaasnes dehüdrometaboliidi AUC suurenemine 4% ja 4'-trans-hüdroksümetaboliidi AUC suurenemine 43%.

Tsilostasooli üldine farmakoloogiline aktiivsus suureneb AUC põhjal 19% selle manustamisel koos diltiaseemiga. Nende andmete põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik.

Tsilostasooli 100 mg ühekordse annuse manustamine koos 240 ml greibimahlaga (seedeensüümi CYP3A4 inhibiitor) tsilostasooli farmakokineetikat märkimisväärselt ei mõjutanud. Nende andmete põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik. Greibimahla suuremate koguste korral on kliiniliselt asjakohane mõju tsilostasoolile siiski võimalik.

Tsilostasooli manustamisel koos omeprasooliga (CYP2C19 inhibiitor) suurenes tsilostasooli AUC 22% võrra, millega kaasnes dehüdrometaboliidi AUC 68% suurenemine ja 4'-trans-hüdroksümetaboliidi AUC 36% vähenemine. Üldine farmakoloogiline aktiivsus suurenes AUC põhjal 47% võrra manustamisel koos omeprasooliga. Nende andmete põhjal on omeprasooli samaaegsel kasutamisel tsilostasooli soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas.

#### Tsütokroom P-450 ensüümi substraadid

Tsilostasool suurendas lovastatiini (CYP3A4 tundlik substraat) ja selle beetahüdroksühappe AUC-d 70%. Tsilostasooli manustamisel koos CYP3A4 substraatidega, millel on teadaolevalt kitsas terapeutiline indeks (nt tsisapriid, halofantriin, pimosiid, tungaltera derivaadid), tuleb olla ettevaatlik. Ettevaatlik peab olema CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide, näiteks simvastatiini, atorvastatiini ja lovastatiini samaaegsel kasutamisel.

#### Tsütokroom P-450 ensüümi indutseerivad ained

CYP3A4 ja CYP2C19 indutseerivate ainete (nt karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin ja naistepuna) toimet tsilostasooli farmakokineetikale ei ole hinnatud. Trombotsüütidevastast toimet võib teoreetiliselt muuta ja seda tuleb tsilostasooli manustamisel koos CYP3A4 ja CYP2C19 indutseerivate ainetega hoolikalt jälgida. Kliinilistes uuringutes vähendas suitsetamine (mis indutseerib CYP1A2) tsilostasooli plasmakontsentratsioone 18%.

### Teised võimalikud koostoimed

Ettevaatlik peab olema tsilostasooli manustamisel koos teiste ravimitega, mis võivad alandada vererõhku, sest võib tekkida aditiivne hüpotensiivne toime koos reflekstahükardiaga.

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

### Rasedus

Tsilostasooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Cilozeki ei tohi kasutada raseduse ajal (vt lõik 4.3).

### Imetamine

Loomkatsetes eritus tsilostasool piima. Ei ole teada, kas tsilostasool eritub inimese rinnapiima. Potentsiaalselt kahjuliku toime tõttu vastsündinule, keda ravitav ema imetab, ei ole Cilozeki soovitatav kasutada imetamise ajal.

### 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 ja patsiente tuleb hoiatada, et nad peavad olema autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid peavalu (> 30%), kõhulahtisus ja ebanormaalne väljaheide (kumbki > 15%). Need kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusastmega ja annuse vähendamisel need mõnikord leevendusid.

Allpool tabelis on esitatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed.

Esinemissagedused on järgmised:

väga sage ( $\geq 1/10$ )

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

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

harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimete esinemissagedus on käsitletud kui teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	ekhümoos
	Aeg-ajalt	aneemia
	Harv	veritsemisaja pikenemine, trombotsüteemia
	Teadmata	veritsemiskaldumus, trombotsütopeenia, granuloütopeenia, agranuloütoos, leukopeenia, pantsütopeenia, aplastiline aneemia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	allergiline reaktsioon
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	ödeem (perifeerne, 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, vatsakeste ekstrasüstolid
	Aeg-ajalt	müokardiinfarkt, kodade virvendus, südame paispuudulikkus, supraventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne tahhükardia, minestus
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Aeg-ajalt	silma veritsemine, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, täpsustamata verejooks, ortostaatiline hüpotensioon
	Teadmata	kuumahood, hüpertensioon, hüpotensioon, ajuverejooks, kopsuverejooks, verejooks lihasesse, hingamisteede verejooks, nahaalune verejooks
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	riniit, farüngiit
	Aeg-ajalt	düspnoe, kopsupõletik, köha
	Teadmata	interstitsiaalne kopsupõletik
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	kõhulahtisus, ebanormaalne väljaheide
	Sage	iiveldus ja oksendamine, düspepsia, puhitus, kõhuvalu
	Aeg-ajalt	gastriit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Teadmata	hepatiit, maksafunktsiooni häire, kollatõbi
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	lööve, kihelus
	Teadmata	ekseem, nahalööbed, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalnekrolüüs, nõgestõbi
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt	müalgia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Harv	neerupuudulikkus, neerufunktsiooni kahjustus
	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 ureataseme tõus, vere kreatiniinitaseme tõus

Tsilostasooli kasutamisel koos teiste vasodilataatoritega, mis põhjustavad reflekstahhükardiat, nt dihidropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatoritega, suurenes südamepekslemise ja perifeerse turse esinemissagedus.

Ainus tsilostasooliga seostatud kõrvaltoime, mis põhjustas ravi katkestamist  $\geq 3\%$  tsilostasooliga ravitavatest patsientidest, oli peavalu. Teised sagedad ravi katkestamise põhjused olid südamepekslemine ja kõhulahtisus (mõlemad 1,1%).

Tsilostasooli kasutamisega võib iseenesest kaasneda veritsemisriski suurenemine ning seda riski võib võimendada ravimi samaaegne manustamine teise sellise potentsiaaliga ainega.

Suhkurtõvega patsientidel võib suurenedada silmasisese veritsemise risk.

Üle 70 aasta vanustel patsientidel on leitud kõhulahtisuse ja südamepekslemise sagenemist.

#### 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

Teave ägeda üleannustamise kohta inimestel on piiratud. Eeldatavad nähud ja sümptomid on tugev peavalu, kõhulahtisus, tahhükardia ja võimalik, et ka südame rütmihäired.

Patsiente tuleb jälgida ja anda toetavat ravi. Mao tühjendamiseks võib vajadusel oksendamise esile kutsuda või teha maoloputuse.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor, v.a hepariin, ATC-kood: B01AC23

#### Toimemehhanism

Üheksas platseebokontrolliga uuringus (kus tsilostasooli kasutas 1634 patsienti) genereeritud andmete põhjal parandab tsilostasool füüsilist võimekust, mis väljendub kõnniraja (*treadmill*) testis muutustes absoluutses lonkamisdistantsis (maksimaalne kõndimiskaugus) ja algses lonkamisdistantsis (valuta kõndimiskaugus). Pärast 24-nädalast ravi tsilostasooliga 100 mg kaks korda ööpäevas suurenes keskmine absoluutne lonkamisdistants 60,4...129,1 meetri võrra ja keskmine algne lonkamisdistants suurenes 47,3...93,6 meetri võrra.

Üheksa uuringu kaalutud keskmiste erinevuste metaanalüüs näitas, et tsilostasooli kasutamisel 100 mg kaks korda ööpäevas saavutati oluline maksimaalse kõndimiskauguse üldine absoluutne paranemine ravi algusega võrreldes – 42 m rohkem kui platseebo kasutamisel. See vastab 100%-lisele suhtelisele paranemisele platseeboga võrreldes. Suhkruhaigetel oli see toime väiksem kui mittesuhkruhaigetel.

#### Farmakodünaamilised toimed

Loomuuringutes oli tsilostasoolil vasodilataatori toime ja seda on näidanud ka väiksemad inimuuringud, milles mõõdeti tensoanduriga pletüsmograafiaga verevoolu pahkluu piirkonnas. Tsilostasool inhibeerib ka *in vitro* rottide ja inimese silelihasrakkudes silelihasrakkude vohamist ja inhibeerib inimese trombotsüütides trombotsüütidest tuletatud kasvufaktori ja PF-4 trombotsüütide vabanemise reaktsiooni.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Inimuuringud ja loomkatseted (*in vivo* ja *ex vivo*) on näidanud, et tsilostasool põhjustab trombotsüütide agregatsiooni pöörduvat inhibeerimist. Inhibeerimine toimib mitme agregandi suhtes (sealhulgas nihkepinge, arahhidoonhape, kollageen, ADP ja adrenaliin); inimesel püsib inhibeerimine kuni 12 tundi ja tsilostasooli manustamise lõpetamisel taastus agregatsioon 48...96 tunni jooksul tagasilöögita hüperagregatsiooni näol. Tsilostasooli kasutataval patsientidel on uuritud toimeid tsirkuleerivatele plasma lipiididele. Tsilostasool 100 mg kaks korda ööpäevas vähendas platseeboga võrreldes pärast 12-nädalast ravi triglütseriidide taset 0,33 mmol/l (15%) ja suurendas HDL-kolesterooli taset 0,10 mmol/l võrra (10%).

Tsilostasooli pikaajaliste toimete hindamiseks viidi läbi IV faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud uuring, milles keskenduti suremusele ja ohutusele. Tsilostasooli või platseeboga on ravitud kuni kolme aasta jooksul kokku 1439 vahelduva lonkamisega, kuid 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. Pikaajalise ravi ajal tsilostasooliga ohutusprobleeme ei tekkinud.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Tsilostasooli 100 mg kaks korda ööpäevas korduvate annuste kasutamisel perifeersete veresoonte haigusega patsientidel saavutatakse püsikontsentratsioon 4 päeva jooksul.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

Tsilostasooli indutseeriva toime kohta maksa mikroosomide ensüümidele tõendid puuduvad.

### Eritumine

Tsilostasooli näiv eritumise poolväärtusaeg on 10,5 tundi. Kaks põhilist metaboliiti on dehüdro- ja 4'-trans-hüdroksümetaboliit, millel on sarnased näivad poolväärtusajad. Dehüdro- ja 4'-trans-hüdroksümetaboliitide toime moodustab viiendiku lähteühendi omast. Dehüdro- ja 4'-trans-hüdroksümetaboliitide plasmakontsentratsioonid (AUC-ga mõõdetuna) moodustavad ligikaudu 41% ja ligikaudu 12% tsilostasooli kontsentratsioonidest.

Tsilostasool elimineerub valdavalt metabolismi teel ja metaboliidid erituvad seejärel uriiniga. Selle metabolismis osalevad põhilised isoensüümid on tsütokroom P-450 CYP3A4, vähemal määral CYP2C19 ja veelgi vähemal määral CYP1A2.

Põhiline eritumistee on uriini kaudu (74%) ja ülejäänud osa eritub väljaheitega. Tsilostasooli ei eritu mõõdetaval hulgal muutumatul kujul uriiniga ning vähem kui 2% annusest eritub dehüdro- ja 4'-trans-hüdroksümetaboliidina. Ligikaudu 30% annusest eritub uriiniga 4'-trans-hüdroksümetaboliidina. Ülejäänud osa eritub metaboliitidena, millest ühegi osakaal ei ületa 5% kogu erituvast hulgast.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Tsilostasooli ja selle põhiliste tsirkuleerivate metaboliitide  $C_{max}$  suureneb annuste suurenedes vähem kui proportsionaalselt. Samas suureneb tsilostasooli ja selle metaboliitide AUC annusega ligikaudu proportsionaalselt.

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

50...80-aastaste tervete uuringus osalejate vanus ega sugu tsilostasooli ja selle metaboliitide farmakokineetikat oluliselt ei mõjutanud.

Raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel oli tsilostasooli vaba fraktsioon 27% suurem ja nii  $C_{max}$  kui ka AUC vastavalt 29% ja 39% väiksemad kui normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel. Dehüdro- ja 4'-trans-hüdroksümetaboliitide  $C_{max}$  ja AUC olid raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel vastavalt 41% ja 47% väiksemad kui normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel. 4'-trans-hüdroksümetaboliitide  $C_{max}$  ja AUC olid raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel 173% ja 209% suuremad. Patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 25 ml/min, ei tohi ravimit manustada (vt lõik 4.3).

Mõõduka kuni raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad ja kuna tsilostasooli metaboliseerivad ulatuslikult maksa ensüümid, ei tohi ravimit neil patsientidel kasutada (vt lõik 4.3).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tsilostasool ja mitu selle metaboliiti on fosfodiesteras III inhibiitorid, mis supresseerivad tsüklilise AMP lagunemist, mille tulemusena suureneb cAMP tase mitmesugustes kudedes, kaasa arvatud trombotsüüdid ja veresooned. Nagu teisedki positiivsed inotroopsed ained ja vasodilataatorid, tekitab tsilostasool koertel südame ja veresoonekahjustusi. Rottidel ega ahvidel neid kahjustusi ei esinenud ja neid loeti liigispetsiifilisteks. QTc uuring koertel ei näidanud selle pikendamist pärast tsilostasooli või selle metaboliitide manustamist.

Mutageensuse uuringud olid negatiivsed bakteriaalsete geenimutatsioonide, bakteriaalse DNA parandamise, imetajate rakkude geenimutatsioonide ja hiire *in vivo* lüüsi kromosoomide

kõrvalekallete suhtes. Hiina hamstri munarakkude *in vitro* analüüsidest suurendas tsilostasool nõrgalt, kuid olulisel määral kromosoomihälvete esinemissagedust. Kaheaastastes kantserogeensuse uuringutes rottidel suukaudsete (söödaga manustatud) annustega kuni 500 mg/kg päevas ja hiirtel annustega kuni 1000 mg/kg päevas ebatavaliste kasvujate teket ei täheldatud.

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

Tiinuse ajal annustamise korral vähenes rottidel loote kehamass. Peale selle suurenes suuremate annuste puhul väliste, sisikonna ja luustiku kõrvalekalletega loodete arv. Väiksemate annuste puhul täheldati luustumise hilinemist. Ekspositsioon tiinuse hilisemas osas suurendas surnult sündide ja järglastel väikse kehamassi esinemissagedust. Küülikutel täheldati rinnaku luustumise hilinemise suurenenud esinemissagedust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Maisitärklis,  
mikrokristalliline tselluloos,  
kaltsiumkarmelloos,  
hüpromelloos,  
magneesiumstearaat.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Karbid 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 tabletiga, mis on pakitud PVC/PVDC/alumiiniumblistritesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czostów  
Poola

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

840114

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.03.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.06.2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2021