

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dilsatan, 100 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 100 mg tsilostasooli.

INN. *Cilostazolom*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Dilsatani 100 mg tabletid on valged ja ümmargused, mille ühel küljel on pressitud poolitusjoon. Tableti läbimõõt on ligikaudu 8 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Maksimaalse ja valuta kõndimiskauguse pikendamiseks vahelduva lonkamisega patsientidel, kellel ei ole valu puhkeolekus ega perifeersetes kudede nekroosi (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.

Tsilostasoolravi peab alustama vahelduva lonkamise ravis piisavalt kogenud arst (vt ka lõik 4.4).

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

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

Kui patsient kasutab ravimeid, mis inhibeerivad tugevalt CYP3A4, näiteks teatavaid makroliide, seenevastaseid asoole, proteaasi inhibiitoreid või CYP2C19 tugevaid inhibiitoreid, näiteks omeprasooli, on soovitatav vähendada annust 50 mg 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 ≤ 25 ml/min, on tsilostasool vastunäidustatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksahaigusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Kuna tsilostasool metaboliseeritakse ulatuslikult maksaensüümide poolt, siis on see mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele vastunäidustatud.

Manustamisviis

Dilsatani tuleb võtta 30 minutit enne hommiku- ja õhtusööki. Tsilostasooli võtmine koos toiduga on suurendanud tsilostasooli maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}), millega võib kaasneda kõrvaltoimete sagenemine.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- raske neerufunktsiooni kahjustus: kreatiniini kliirens ≤ 25 ml/min;
- mõõdukas või raske maksafunktsiooni kahjustus;
- südame paispuudulikkus;
- rasedus;
- patsiendid, kellel on teadaolev eelsoodumus veritsuste tekkimisele (nt aktiivne maohaavand, hiljuti (kuue kuu jooksul) esinenud hemorraagiline insult, proliferatiivne diabeetiline retinopaatia, halvasti ravile alluv hüpertensioon);
- patsiendid, kellel 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 tahhüarütmiat;
- patsiendid, keda ravitakse samaaegselt veel kahe või rohkema trombotsüütide- või hüübimisvastase ainega (nt atsetüülsalitsüülhape, klopidogreel, 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

Tsilostasoolravi sobivust tuleb hoolikalt kaaluda võrreldes teiste ravivõimalustega, näiteks revaskulariseerimisega.

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

Patsiente, kellel on risk tõsiste südamega seotud kõrvaltoimete tekkeks südametegevuse kiirenemise tagajärjel, näiteks stabiilse pärgarterite haigusega patsiente, tuleb tsilostasoolravi ajal hoolikalt jälgida, kuid ebastabiilse stenokardiaga patsientidele või kellel on olnud viimase 6 kuu jooksul müokardiinfarkt / pärgarterite operatsioon või on esinenud rasket tahhüarütmiat, 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 verevalumi 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. Siiski lõppes pantsütopeenia ja aplastiline aneemia mõnel juhul 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 kurguvalust. Infektsiooni kahtluse korral või kui on muid kliinilisi 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 suurenes tsilostasoolisisaldus 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 refleksstahhükardiaga. 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 (ASA)

ASA lühiajalisel (≤ 4 päeva) manustamisel koos tsilostasooliga suurenes ADP poolt esilekutsutud trombotsüütide agregatsiooni inhibitsioon *ex vivo* 23...25% võrreldes ainult ASA kasutamisega.

Tsilostasooli ja ASA-t võtvatel patsientidel ei esinenud suundumust hemorraagiliste kõrvaltoimete sagenemisele võrreldes platseebot ja samaväärset ASA annust võtnud patsientidega.

Klopidogreel ja teised trombotsüütidevastased ravimid

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

Uuringus CASTLE täheldati klopidooreli, ASA 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 tsilostasoolravi vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tsütokroom P-450 (CYP) ensüümide inhibiitorid

Tsilostasooli metaboliseerivad ulatuslikult CYP-ensüümid, eelkõige CYP3A4 ja CYP2C19 ja 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 teatavad makroliidid, seenevastased asoolid, proteaasi inhibiitorid) või CYP2C19 inhibeerivad ravimid (nt prootonpumba inhibiitorid, PPI-d) 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 ja 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 koos manustamisel 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 itrakonasooli) 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%.

AUC põhjal suureneb tsilostasooli üldine farmakoloogiline aktiivsus 19% võrra 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 beeta-hüdroksühappe 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, fenütoin, 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

Tsilostasooli manustamisel koos teiste ravimitega, mis võivad langetada vererõhku, tuleb olla ettevaatlik, sest võib tekkida täiendav hüpotensiivne toime koos refleksstahhükardiaga.

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. Tsilostasooli ei tohi kasutada raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Imetamine

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

Fertiilsus

Tsilostasool tekitab pöörduvat fertiilsuse vähenemist emastel hiirtel, kuid mitte teistel loomaliikidel (vt lõik 5.3). Selle leiu kliiniline olulisus ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsilostasool võib põhjustada peeringlust ja patsiente tuleb hoiatada, et nad peavad olema autojuhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid peavalu (> 30%), kõhulahtisus ja ebanormaalne väljaheide (kumbagi > 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 teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Ekhümoos	Aneemia	Pikenenud veritsusaeg, trombotsütemia	Kalduvus veritsusele, trombotsütopeenia, granulotsütopeenia, agranulotsütoos, leukopeenia, pantsütopeenia, aplastiline aneemia
Immuunsüsteemi häired			Allergilised reaktsioonid		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Ödeem (perifeerne, nägu), anoreksia	Hüperglükeemia, <i>diabetes mellitus</i>		
Psühhiaatrilised häired			Ärevus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	Insomnia, ebaharilikud unenäod		Parees, hüpesteesia
Silma kahjustused					Konjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused					Tinnitus
Südame häired		Palpitatsioonid, tahhükardia, stenokardia, arütmia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid	Müokardiinfarkt, kodade virvendus, südame paispuudulikkus, supraventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne tahhükardia, süngoop		
Vaskulaarsed häired			Silma verejooks, epistaksis, seedetrakti verejooks, täpsustamata verejooks, ortostaatiline hüpotensioon		Kuumahood, hüpertensioon, hüpotensioon, ajuverejooks, kopsuverejooks, lihaseverejooks, hingamisteede verejooks, subkutaanne verejooks
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Riniit, farüngiit	Düspnoe, pneumoonia, köha		Interstitsiaalne pneumoonia

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Seedetrakti häired	Diarröa, ebaharilik väljaheide	Iiveldus ja oksendamine, düspepsia, flatulents, kõhuvalu	Gastriit		
Maksa ja sapiteede häired					Hepatiit, kõrvalekalded maksatalitluses, ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus			Ekseem, äge lööve, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Müalgia		
Neerude ja kuseteede häired				Neerupuudulikkus, neerukahjustus	Hematuuria, pollakisuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Rindkere valu, asteenia	Külmavärinad, halb enesetunne		Püreeksia, valu
Uuringud					Kusihappe sisalduse suurenemine, vere ureasisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine

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 sagedased 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 sagedamist.

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 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 vajaduse korral oksendamise esile kutsuda ja teha maoloputuse.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin.

ATC-kood: B01AC23.

9 platseebokontrollitud uuringus (kus tsilostasooli kasutas 1634 patsienti) genereeritud andmete põhjal parandab tsilostasool füüsilist võimekust, mis väljendub lintrenažööri testis muutustes absoluutses lonkamisdistsis (*Absolute Claudication Distance*, ACD või maksimaalne kõndimiskaugus) ja algses lonkamisdistsis (*Initial Claudication Distance*, ICD või valuta kõndimiskaugus). Pärast 24-nädalast ravi tsilostasooliga 100 mg kaks korda ööpäevas pikenes keskmine absoluutne lonkamisdists 60,4...129,1 meetri võrra ja keskmine algne lonkamisdists pikenes 47,3...93,6 meetri võrra.

9 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.

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.

Inimuuringud ja loomkatsed (*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. Tsilostasooli 100 mg kaks korda ööpäevas vähendas platseeboga võrreldes pärast 12-nädalast ravi triglütseriidisisaldust 0,33 mmol/l (15%) ja suurendas HDL-kolesterooli sisaldust 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% CI 2,8 kuni 8,4%) tsilostasooli rühmas ja 6,8% (95% CI 1,9 kuni 11,5%) platseeborühmas. Pikaajalise tsilostasoolravi ajal ohutusprobleeme ei tekkinud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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 ja eritumine

Tsilostasooli näiv eritumise poolväärtusaeg on 10,5 tundi. Kaks põhilist metaboliiti on dehüdrotsilostasool ja 4'-trans-hüdroksütsilostasool, 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 dehüdrotsilostasooli metaboliidina. Ligikaudu 30% annusest eritub uriiniga 4'-trans-hüdroksümetaboliidina. Ülejäänud osa eritub metaboliitidena, millest ühegi osakaal ei ületa 5% kogu erituvast hulgast.

Tsilostasooli indutseeriva toime kohta maksa mikrosoomide ensüümidele tõendid puuduvad.

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.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

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 neerufunktsiooni 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 sisaldus mitmesugustes kudedes, sealhulgas trombotsüütides ja veresoones. Nagu teisedki positiivsed inotroopsed ained ja vasodilataatorid, tekitab tsilostasool koertel kardiovaskulaarseid kahjustusi. 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* luuüdi kromosoomide kõrvalekallete suhtes. Hiina hamstri munarakkude *in vitro* analüüsid suurendas tsilostasool nõrgalt, kuid olulisel määral kromosoomihälvete esinemissagedust. Kaheaastastes kantserogeensuse uuringutes rottidel suukaudsete (söödaga manustatud) annustega kuni 500 mg/kg ööpäevas ja hiirtel annustega kuni 1000 mg/kg ööpäevas ebatavaliste kasvajate teket ei täheldatud.

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. Kүүлikutel täheldati rinnaku luustumise hilinemise suurenenud esinemissagedust.

Tsilostasool inhibeeris hiirte ootsüütide küpsemist *in vitro* ja põhjustas emastel hiirtel pöörduvat fertiilsuse vähenemist. Rottidel ja primaatidel ei täheldatud toimet fertiilsusele. Selle leiu olulisus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis,
mikrokristalliline tselluloos,
kaltsiumkarmelloos,
hüpromelloos 5/6 cP,
magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbid 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 ja 100 tabletiga, mis on pakitud PVC/alumiiniumblistritesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimeid ei tohi visata kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

828913

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2018