

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

Dilvas
100 mg
tableta
cilostazol

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog nadzora. To će omogućiti brzu identifikaciju novih bezbjednosnih informacija. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u procjeni bezbjednosti ovog lijeka. Kako ćete prijaviti neželjene reakcije, pogledajte u dijelu 4.8.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Dilvas 100mg, tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 100 mg cilostazola.

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Dilvas tablete su okrugle tablete bijele boje, zasječene na jednoj strani, sa prečnikom oko 8 mm. Tableta se može podijeliti na dva jednaka dijela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Dilvas je indikovano za povećanje maksimalne razdaljine („hodne pruge“) koju pacijent sa intermitentnim klaudikacijama može da prepješači bez bola. Namijenjen je pacijentima sa intermitentnim klaudikacijama koji nemaju bol u mirovanju i kod kojih nije dokazana nekroza perifernih tkiva (periferna arterijska bolest Fontenov stepen II).

Dilvas je lijek druge linije, namijenjen pacijentima kod kojih promjene načina života (uključujući prestanak pušenja i kontrolisani program fizičkog vježbanja) i druge odgovarajuće aktivnosti nisu uspjele dovoljno da poboljšaju simptome intermitentne klaudikacije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučeno doziranje cilostazola je 100 mg dva puta dnevno. Cilostazol treba uzimati 30 minuta prije doručka i prije večere. Pokazalo se da uzimanje cilostazola u isto vrijeme sa hranom povećava maksimalne koncentracije cilostazola u plazmi (C_{max}), što može da bude povezano sa učestalijom pojavom neželjenih reakcija.

Ljekari koji imaju iskustvo u liječenju intermitentne klaudikacije treba da započnu terapiju cilostazolom (vidjeti takođe odjeljak 4.4).

Ljekar bi trebao da preispita liječenje pacijenta nakon 3 mjeseca terapije. U slučaju da su postignuti efekti neadekvatni ili nije došlo do poboljšanja simptoma, treba razmisliti o obustavi terapije cilostazolom. Pacijenti koji su na terapiji cilostazolom treba da nastave sa promjenama svojih životnih navika (prekid pušenja i fizičke vježbe) i farmakološkim mjerama (kao što je sniženje nivoa lipida i antitrombocitna terapija) kako bi smanjili rizik od kardiovaskularnih događaja. Cilostazol nije zamjena za navedene postupke.

Preporučuje se smanjenje doze na 50 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji snažnim inhibitorom CYP3A4 kao što su npr. neki makrolidi, antigljivični lijekovi strukture azola, inhibitori proteaza, ili lijekovima koji snažno inhibiraju CYP2C19 kao npr. omeprazol (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Stariji pacijenti

Ne postoje posebni zahtjevi za doziranje kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod djece nije utvrđena.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa klirensom kreatinina >25 ml/min. Cilostazol je kontraindikovano kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≤ 25 ml/min.

Oštećenje jetre

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim oboljenjem jetre. Nema podataka za pacijente sa umjerenim ili ozbiljnim oštećenjem jetre. S obzirom da se cilostazol intenzivno metaboliše hepatičkim enzimima, njegova primjena je kontraindikovana kod pacijenata sa umjerenim ili ozbiljnim oštećenjem jetre.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci lijeka (*vidjeti odjeljak 6.1*).
- Ozbiljno oštećenje bubrega: klirens kreatinina ≤ 25 ml/min.
- Umjereno ili teško oštećenje jetre.
- Kongestivna srčana insuficijencija.
- Trudnoća.
- Pacijenti sa bilo kojom poznatom predispozicijom za krvarenjem (npr. aktivna peptička ulceracija, nedavni (u posljednjih 6 mjeseci) hemoragijski moždani udar, proliferativna dijabetička retinopatija, loše kontrolisana hipertenzija).
- Pacijenti sa historijom ventrikularne tahikardije, ventrikularne fibrilacije ili multifokalne ventrikularne ektopije, bez obzira da li su ili ne adekvatno liječeni, i pacijenti sa produženjem QTc intervala.
- Pacijenti sa historijom ozbiljnih tahiaritmija.
- Pacijenti koji se liječe istovremeno sa dva ili više dodatna antitrombocitna ili antikoagulantna lijeka (npr. acetylsalicylic acid, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban ili apixaban).
- Pacijenti sa nestabilnom anginom pectoris, infarktom miokarda u posljednjih 6 mjeseci ili koji su u posljednjih 6 mjeseci imali koronarnu intervenciju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Pogodnost liječenja cilostazolom treba pažljivo razmotriti, uzimajući u obzir i druge opcije liječenja kao što je revaskularizacija.

Na osnovu mehanizma dejstva, cilostazol može izazvati tahikardiju, palpitacije, tahiaritmiju i/ili hipotenziju. Povećanje srčane frekvence povezano sa cilostazolom je približno 5 do 7 otkucaja u minuti, što kod pacijenata sa rizikom može izazvati anginu pektoris.

Pacijente kod kojih može da bude povećan rizik od nastanka ozbiljnih kardioloških neželjenih događaja kao posljedica povećane srčane frekvence, npr. pacijente sa stabilnom koronarnom bolešću, treba pažljivo pratiti tokom terapije cilostazolom, dok je primjena cilostazola kontraindikovana kod pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris, zatim pacijenata sa infarktom miokarda/koronarnom intervencijom u poslednjih 6 mjeseci ili kod pacijenata sa istorijom ozbiljne tahiaritmije (vidjeti odjeljak 4.3).

Treba biti oprezan pri propisivanju cilostazola pacijentima sa atrijskom ili ventrikularnom ektopijom i pacijentima sa atrijskom fibrilacijom ili flaterom.

Pacijente treba upozoriti da prijave svako krvarenje ili lako nastale modrice dok su na terapiji. U slučaju krvarenja retine primjenu cilostazola treba prekinuti. Za dodatne informacije o rizicima krvarenja pogledajte odjeljke 4.3 i 4.5.

Zbog inhibitorynog dejstva cilostazola na agregaciju trombocita, moguć je povećan rizik od krvarenja kada se cilostazol primjenjuje u kombinaciji sa hirurškom intervencijom (uključujući manje invazivne intervencije poput vađenja zuba). Ako pacijent treba da se podvrgne elektivnoj hirurškoj intervenciji i nije mu neophodan antitrombotični efekat, primjenu cilostazola treba obustaviti 5 dana prije operacije.

Prijavljeni su rijetki ili veoma rijetki slučajevi hematoloških poremećaja, uključujući trombocitopeniju, leukopeniju, agranulocitozu, pancitopeniju i aplastičnu anemiju (vidjeti odjeljak 4.8). Većina pacijenata se oporavila nakon prekida primjene cilostazola. Međutim, neki slučajevi pancitopenije i aplastične anemije su imali fatalan ishod.

Pored prijavljivanja epizoda krvarenja i lako nastalih modrica, pacijente treba upozoriti da odmah prijave bilo koje druge znake koji bi takođe mogli da ukažu na rani razvoj krvne diskrazije, kao što su pireksija i bol u grlu. Ako se sumnja na infekciju ili postoje neki drugi klinički dokazi krvne diskrazije, treba uraditi kompletnu krvnu sliku. Ako postoje klinički ili laboratorijski dokazi hematoloških poremećaja primjenu cilostazola treba odmah prekinuti.

Pokazano je da su koncentracije cilostazola u plazmi povećane kod pacijenata koji su na terapiji snažnim inhibitorima CYP3A4 ili CYP2C19. U ovim slučajevima preporučuje se da doziranje cilostazola bude 50 mg dva puta dnevno (za dodatne informacije vidjeti odjeljak 4.5).

Potreban je oprez kada se cilostazol primjenjuje sa bilo kojim drugim lijekom koji ima potencijal da smanji krvni pritisak, zbog mogućnosti pojave aditivnog hipotenzivnog efekta sa refleksnom tahikardijom. Pogledajte i odjeljak 4.8.

Treba biti oprezan pri istovremenoj primjeni cilostazola sa bilo kojim drugim lijekovima koji inhibiraju agregaciju trombocita. Pogledajte odjeljke 4.3 i 4.5.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori agregacije trombocita

Cilostazol je inhibitor fosfodiesteraze (PDE) III sa antitrombotičnim dejstvom. U kliničkoj studiji na zdravim dobrovoljcima, cilostazol koji je primjenjivan pet dana u dozi od 150 mg dva puta dnevno nije doveo do produženja vremena krvarenja.

Acetilsalicilna kiselina (ASA)

Kratkotrajna (≤ 4 dana) istovremena primjena ASA i cilostazola ukazala je na 23-25% povećanu inhibiciju ADP (adenozin-difosfat)-indukovane *ex vivo* agregacije trombocita u poređenju sa primjenom samo ASA.

Nisu pokazani očigledni trendovi ka učestalijim hemoragijskim neželjenim dejstvima kod pacijenata koji su primali cilostazol i ASA, u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo i ekvivalentne doze ASA.

Klopidogrel i drugi antitrombocitni lijekovi

Istovremena primjena cilostazola i klopidogrela nije imala nikakav uticaj na broj trombocita, protrombinsko vrijeme (PT) ili aktivirano parcijalno trombotično vrijeme (aPTT). Kod svih zdravih dobrovoljaca uključenih u studiju primjena samo klopidogrela dovela je do produženja vremena krvarenja, a uporedna primjena klopidogrela i cilostazola nije rezultovala značano dodatnim efektom na vrijeme krvarenja. Savjetuje se oprez pri istovremenoj primjeni cilostazola sa bilo kojim lijekom koji inhibira agregaciju trombocita. Treba razmotriti praćenje vremena krvarenja u redovnim intervalima. Primjena cilostazola je kontraindikovana kod pacijenata koji istovremeno uzimaju dva ili više dodatna antitrombocitna/antikoagulantna lijeka (vidjeti odjeljak 4.3).

Veća stopa krvarenja primijećena je pri istovremenoj primjeni klopidogrela, ASA i cilostazola u CASTLE kliničkom ispitivanju.

Oralni antikoagulanti poput varfarina

U kliničkoj studiji sprovedenoj sa primjenom jedne doze nije primijećena inhibicija metabolizma varfarina, niti dejstvo na parametre koagulacije (PT, aPTT, vrijeme krvarenja). Ipak, savjetuje se oprez kod pacijenata koji pored cilostazola uzimaju i bilo koji antikoagulantni lijek. Takođe, potrebno je često praćenje ovih pacijenata kako bi se smanjila mogućnost krvarenja.

Terapija cilostazolom je kontraindikovana kod pacijenata koji istovremeno uzimaju dva ili više dodatna antitrombocitna/antikoagulantna lijeka (vidjeti odjeljak 4.3).

Inhibitori citohrom P-450 (CYP) enzima

Cilostazol se intenzivno metaboliše CYP enzimima, posebno CYP3A4 i CYP2C19, i u manjoj mjeri CYP1A2. Dehidro metabolit, koji je 4-7 puta snažniji inhibitor agregacije trombocita od cilostazola, izgleda da se formira prvenstveno putem CYP3A4. 4'-trans-hidroksi metabolit, koji posjeduje jednu petinu aktivnosti cilostazola, izgleda da se formira prvenstveno putem CYP2C19. Stoga, lijekovi koji inhibiraju CYP3A4 (npr. neki makrolidi, antigljivični lijekovi strukture azola, inhibitori proteaza) ili CYP2C19 (poput inhibitora protonske pumpe) povećavaju ukupnu farmakološku aktivnost i time mogu da potenciraju neželjena dejstva cilostazola. Shodno tome, pacijentima koji istovremeno uzimaju snažne CYP3A4 ili CYP2C19 inhibitore preporučena doza cilostazola je 50 mg dva puta dnevno (vidjeti odjeljak 4.2).

Primjena cilostazola sa eritromicinom (inhibitorom CYP3A4) dovela je do porasta površine ispod krive koncentracije lijeka u funkciji vremena (PIK) za 72 %, udruženo sa 6 % porastom PIK-a dehidro metabolita i 119 % porastom PIK-a 4'-trans-hidroksi metabolita.

Na osnovu PIK vrijednosti, pri istovremenoj primjeni sa eritromicinom ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava 34 %. Na osnovu ovih podataka, kada se cilostazol primjenjuje u isto vrijeme sa eritromicinom ili sličnim lijekovima (npr. klaritromicinom), preporučeno doziranje cilostazola iznosi 50 mg dva puta dnevno.

Istovremena primjena ketokonazola (inhibitora CYP3A4) i cilostazola dovela je do porasta PIK-a cilostazola za 117 %, udruženo sa 15 % smanjenjem PIK-a dehidro metabolita i 87 % porastom PIK-a 4'-trans-hidroksi metabolita.

Na osnovu PIK vrijednosti, pri istovremenoj primjeni sa ketokonazolom ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava 35 %. Na osnovu ovih podataka, kada se cilostazol primjenjuje u isto vrijeme sa ketokonazolom ili sličnim lijekovima (npr. itrakonazolom), preporučeno doziranje cilostazola je 50 mg dva puta dnevno.

Primjena cilostazola sa diltiazemom (slabim inhibitorom CYP3A4) dovela je do porasta PIK-a cilostazola za 44 %, udruženo sa 4 % porastom PIK-a dehidro metabolita i 43 % porastom PIK-a 4'-trans-hidroksi metabolita.

Na osnovu PIK vrijednosti, pri istovremenoj primjeni sa diltiazemom ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava 19 %. Na osnovu ovih podataka, nije potrebno podešavanje doze.

Primjena pojedinačne doze od 100 mg cilostazola sa 240 ml soka od grejpfruta (inhibitor intestinalnog CYP3A4) nije pokazala značajan efekat na farmakokinetiku cilostazola. Na osnovu ovih podataka, nije potrebno podešavanje doze. Klinički značajan efekat cilostazola je još uvek moguć pri unosu većih količina soka od grejpfruta.

Primjena cilostazola sa omeprazolom (inhibitorom CYP2C19) dovela je do porasta PIK-a cilostazola za 22 %, udruženo sa 68 % porastom PIK-a dehidro metabolita i 36% smanjenjem PIK-a 4'-trans-hidroksi metabolita.

Na osnovu PIK vrijednosti, pri istovremenoj primjeni sa omeprazolom ukupna farmakološka aktivnost cilostazola se povećava 47 %. Na osnovu ovih podataka, kada se cilostazol primjenjuje u isto vrijeme sa omeprazolom preporučeno doziranje cilostazola iznosi 50 mg dva puta dnevno.

Supstrati citohrom P-450 enzima

Pokazano je da cilostazol dovodi do porasta PIK-a lovastatina (osetljivog supstrata CYP3A4) i njegove β -hidroksi kiseline za 70%. Savjetuje se oprez pri istovremenoj primjeni cilostazola sa CYP3A4 supstratima koji imaju uzak terapijski indeks (npr. cisaprid, halofantrin, pimoziđ, ergot derivati). Savjetuje se oprez u slučaju istovremene primjene sa statinima koji se metabolišu pomoću CYP3A4, kao što su npr. simvastatin, atorvastatin i lovastatin.

Efekat CYP3A4 i CYP2C19 induktora (kao što su karbamazepin, fenitoin, rifampicin i kantaron) na farmakokinetiku cilostazola nije procjenjivan. Antitrombotični efekat može teorijski biti izmijenjen i treba ga pažljivo pratiti pri istovremenoj primjeni cilostazola sa CYP3A4 i CYP2C19 induktorima.

U kliničkim ispitivanjima, pušenje (koje indukuje CYP1A2) je smanjilo koncentracije cilostazola u plazmi za 18%.

Ostale potencijalne interakcije

Potreban je oprez kada se cilostazol primjenjuje sa bilo kojim drugim lijekom koji ima potencijal da smanji krvni pritisak, zbog mogućnosti pojave aditivnog hipotenzivnog efekta sa refleksnom tahikardijom.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni cilostazola kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Cilostazol se ne smije koristiti tokom trudnoće (vidjeti odjeljak 4.3).

Dojenje

Prelazak cilostazola u majčino mlijeko prijavljivao je u ispitivanjima na životinjama. Nije poznato da li se cilostazol izlučuje u humanom mlijeku. Zbog potencijalno štetnih dejstava na novorođenčad čije majke se liječe cilostazolom, primjena cilostazola se ne preporučuje tokom dojenja.

Plodnost

Cilostazol dovodi do reverzibilnog uticaja na plodnost kod ženki miševa ali ne i kod ostalih životinja (vidjeti odjeljak 5.3). Klinički značaj je nepoznat. .

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Cilostazol može izazvati vrtoglavicu i pacijenti treba da budu upozoreni o tome prije vožnje auta ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja (kod > 30 %), dijareja i abnormalne stolice (kod > 15 %). Ove reakcije su bile obično blagog do umjerenog intenziteta i ponekad su bile ublažene smanjenjem primijenjene doze.

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama i postmarketinškom periodu uključene su u tabelu ispod.

Učestalost neželjenih reakcija je definisana na sljedeći način:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Veoma rijetko ($< 1/10\,000$)

Nije poznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)

Učestalost neželjenih reakcija primijećenih u postmarketinškom periodu smatra se da nije poznata (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema	često	Ekhimoze
	povremeno	Anemija
	rijetko	Produženo vrijeme krvarenja, trombocitemija
	nije poznato	Sklonost krvarenju, trombocitopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, leukopenija, pancitopenija, aplastična anemija
Poremećaji imunološkog sistema	povremeno	Alergijska reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	često	Edem (periferni, lica), anoreksija
	povremeno	Hiperglikemija, dijabetes melitus
Psihijatrijski poremećaji	povremeno	Anksioznost
Poremećaji nervnog sistema	veoma često	Glavobolja
	često	Vrtoglavica
	povremeno	Insomnija, abnormalni snovi
	nije poznato	Pareza, hipoestezija
Poremećaji oka	nije poznato	Konjuktivitis
Poremećaji uha i labirinta	nije poznato	Tinitus
Kardiološki poremećaji	često	Palpitacije, tahikardija, angina pectoris, aritmija, ventrikularne ekstrasistole
	povremeno	Infarkt miokarda, atrijalna fibrilacija, kongestivna srčana insuficijencija, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija, sinkopa
Vaskularni poremećaji	povremeno	Krvarenje u oku, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, nespecifično krvarenje, ortostatska hipotenzija
	nije poznato	Valunzi, hipertenzija, hipotenzija, moždana hemoragija, plućna hemoragija, mišićna hemoragija, hemoragija respiratornog trakta, supkutana hemoragija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni	često	Rinitis, faringitis

Odobreno
ALMBIH
16.6.2025.

poremećaji	povremeno	Dispneja, pneumonija, kašalj
	nije poznato	Intersticijalna pneumonija
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često	Dijareja, abnormalne stolice
	često	Mučnina i povraćanje, dispepsija, flatulencija, bol u abdomenu
	povremeno	Gastritis
Hepatobilijarni poremećaji	nije poznato	Hepatitis, poremećena funkcija jetre, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	Osip, pruritus
	nije poznato	Ekcem, erupcije na koži, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, urtikarija
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog tkiva i kostiju	povremeno	Mijalgija
Renalni i urinarni poremećaji	rijetko	Renalna insuficijencija, oštećenje bubrega
	nije poznato	Hematurija, polakiurija (učestalo mokrenje)
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	često	Bol u grudima, astenija
	povremeno	Jeza, opšta slabost
	nije poznato	Groznica, bol
Laboratorijska ispitivanja	nije poznato	Povećana koncentracija mokraćne kiseline, povećana koncentracija uree u krvi, povećana koncentracija kreatinina u krvi

Pri primjeni cilostazola u kombinaciji sa drugim vazodilatatorima koji izazivaju refleksnu tahikardiju (poput dihidropiridinskih blokatora kalcijumskih kanala) primijećene su učestale palpitacije i periferni edem.

Jedini neželjeni događaj koji je uslovio prekid terapije kod $\geq 3\%$ pacijenata liječenih cilostazolom bio je glavobolja. Ostali česti uzroci obustave terapije bili su palpitacije i dijareja (ukupno 1.1 %).

Cilostazol sam po sebi može da nosi povećan rizik od krvarenja i ovaj rizik može da bude potenciran uporednom primjenom cilostazola sa bilo kojim drugim lijekom koji ima takav potencijal.

Rizik od intaokularnog krvarenja može da bude veći kod pacijenata sa dijabetesom.

Učestale dijareja i palpitacije su zabilježene kod pacijenata starijih od 70 godina.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Informacije o akutnom predoziranju kod ljudi su ograničene. Znaci i simptomi koji bi mogli da se očekuju

Odobreno
ALMBIH
16.6.2025.

su teška glavobolja, dijareja, tahikardija i eventualno srčane aritmije.

**Odobreno
ALMBIH
16.6.2025.**

Pacijente treba posmatrati i pružiti im suportivnu terapiju. Prema potrebi, želudac treba isprazniti izazivanjem povraćanja ili gastričnom lavazom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombocitni lijekovi, inhibitor agregacije trombocita, isključujući heparin.
ATC kod: B01AC23

Na osnovu podataka dobijenih iz devet placebo-kontrolisanih studija (u kojima je 1 634 pacijenta bilo izloženo cilostazolu) pokazano je da cilostazol poboljšava sposobnost vježbanja što je procijenjeno promjenama u apsolutnoj klaudikacionoj razdaljini (*eng. Absolute Claudication Distance - ACD*, ili maksimalna dužina pešačenja) i inicijalnoj klaudikacionoj razdaljini (*eng. Initial Claudication Distance - ICD*, ili razdaljina koja se prepješači bez bola) prilikom testiranja na pokretnoj traci. Posle 24 nedjelje terapije, cilostazol, primijenjen u dozi od 100 mg dva puta dnevno, povećava srednju ACD vrijednost u rasponu 60.4 - 129.1 metara, dok se srednja ICD vrijednost povećava u rasponu 47.3 - 93.6 metara.

Meta-analize zasnovane na procjeni srednjih vrijednosti razlika između devet studija pokazale su da postoji značajno apsolutno sveukupno poboljšanje, u odnosu na bazično stanje, od 42 m u maksimalnoj dužini pešačenja (ACD) kada je primjenjivan cilostazol 100 mg dva puta dnevno, u odnosu na poboljšanje koje je zapaženo pri primjeni placeba. Ovo odgovara relativnom poboljšanju od 100% postignutom primjenom placeba. Izgleda da je ovaj efekat niži kod dijabetičara u odnosu na pacijente koji nisu dijabetičari.

Ispitivanja na životinjama su pokazala vazodilatatorna dejstva cilostazola i ovo je pokazano u ispitivanjima na malom broju osoba gde je protok krvi kroz gležanj mjeran pletizmografijom rasteznim mjernim trakama. Cilostazol takođe inhibira proliferaciju glatkih mišićnih ćelija kod pacova i humanih glatkih mišićnih ćelija *in vitro*, i inhibira reakciju oslobađanja trombocita kod faktora rasta koji potiče od trombocita i PF-4 kod humanih trombocita.

Ispitivanja na životinjama i na čovjeku (in vivo i ex vivo) pokazala su da cilostazol uzrokuje reverzibilnu inhibiciju agregacije trombocita. Inhibicija je efikasna prema nizu jedinjenja (uključujući arahidonsku kiselinu, kolagen, ADP i adrenalin); kod ljudi inhibicija traje i do 12 sati, a po prestanku primjene cilostazola do oporavka agregacije došlo je unutar 48-96 sati, bez povratnog odgovora u vidu hiperagregacije. Kod pacijenata koji uzimaju cilostazol ispitivani su njegovi efekti na cirkulišuće lipide u plazmi. Nakon 12 nedjelja, u poređenju sa placebom, cilostazol primijenjen u dozi od 100 mg dva puta dnevno doveo je do smanjenja triglicerida za 0,33 mmol/L (15%) i povećanja HDL-holesterola za 0,10 mmol/L (10%).

Randomizovana, duplo-slijepa, placebo-kontrolisana faza IV studije sprovedena je s ciljem procjene dugoročnih efekata cilostazola, sa fokusom na mortalitet i bezbjednost. Ukupno, 1 439 pacijenata sa intermitentnom klaudikacijom i bez srčane insuficijencije liječeni su cilostazolom ili placebom u trajanju do 3 godine. Što se tiče mortaliteta, 36-mjeseci posmatrana Kaplan-Meier-ova stopa smrtnosti ispitivanog lijeka sa srednjim vremenom od 18 mjeseci primjene lijeka, bila je 5,6% (95% CI od 2,8 do 8,4%) za cilostazol i 6,8% (95% CI od 1,9 do 11,5%) za placebo. Dugotrajno liječenje cilostazolom nije povećalo zabrinutost što se bezbjednosti tiče.

5.2. Farmakokinetički podaci

Poslije višestrukih doza cilostazola od 100 mg dva puta dnevno primijenjenih pacijentima sa perifernom vaskularnom bolešću, stanje dinamičke ravnoteže (*steady-state*) se postiže u roku od 4 dana.

Odobreno
ALMBIH
16.6.2025.

Maksimalna koncentracija (C_{max}) cilostazola i njegovih primarnih cirkulišućih metabolita povećava se manje nego proporcionalno sa povećanjem doza. Međutim, PIK cilostazola i njegovih metabolite raste približno proporcionalno primijenjenoj dozi.

Očigledno je da poluvrijeme eliminacije cilostazola iznosi 10,5 sati. Postoje dva glavna metabolita, dehidro-cilostazol i 4'-trans-hidroksi cilostazol, pri čemu oba imaju očigledno slična poluvremena eliminacije. Dehidro-metabolit je 4-7 puta aktivniji u agregaciji trombocita od primarnog jedinjenja, dok 4'-trans-hidroksi metabolit posjeduje jednu petinu aktivnosti cilostazola. Koncentracije u plazmi (mjereno pumoću PIK-a) dehidro- i 4'-trans-hidroksi metabolita iznose ~41% i ~12% od koncentracija cilostazola.

Cilostazol se eliminiše pretežno metabolizmom a zatim urinarnom eliminacijom metabolita. Primarni izoenzimi koji učestvuju u njegovom metabolizmu su citohrom P-450 CYP3A4, zatim u manjoj mjeri CYP2C19, i u još manjoj mjeri CYP1A2.

Primarni put eliminacije je preko bubrega (74%), dok se ostatak eliminiše fecesom. Nemjerljiva količina nepromijenjenog cilostazola izlučuje se urinom, a manje od 2% primijenjene doze izlučuje se u obliku dehidro-cilostazol metabolita. Približno 30% doze izlučuje se urinom u obliku 4'-trans-hidroksi metabolita. Ostatak se izlučuje u obliku metabolita, od kojih ni jedan ne prelazi 5% od ukupne izlučene količine.

Cilostazol se 95-98% vezuje za proteine plazme, pretežno za albumin. Dehidro-metabolit se 97,4% vezuje za proteine plazme, dok se 4'-trans-hidroksi metabolit 66% vezuje za proteine plazme.

Nema dokaza da cilostazol indukuje mikrozomalne enzime jetre.

Kod zdravih ispitanika starosti između 50 i 80 godina, starosna dob ili pol nemaju značajnog efekta na farmakokinetiku cilostazola i njegovih metabolita.

Kod osoba sa teškim oštećenjem bubrega slobodna frakcija cilostazola bila je 27% veća, dok je C_{max} bio 29% manji, odnosno PIK 39% manji u odnosu na osobe sa normalnom funkcijom bubrega. C_{max} i PIK dehidro-metabolita bili su 41% i 47% niži, redom, kod osoba sa ozbiljnim oštećenjem bubrega, u poređenju sa osobama koje imaju normalnu funkciju bubrega. C_{max} i PIK 4'-trans-hidroksi cilostazola bili su 173% i 209% veći kod osoba sa teškim oštećenjem bubrega. Lijek se ne smije primjenjivati pacijentima sa klirensom kreatinina < 25ml/min (vidjeti odjeljak 4.3).

Ne postoje podaci o pacijentima sa umjerenim do teškim oštećenjem jetre, a s obzirom da se cilostazol intenzivno metaboliše enzimima jetre, lijek se kod ovih pacijenata ne smije primjenjivati (vidjeti odjeljak 4.3).

5.3.Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Cilostazol i nekoliko njegovih metabolite su inhibitori fosfodiesteraze III koji suprimiraju degradaciju cikličnog AMP-a, što dovodi do povećanja cAMP-a u različitim tkivima, uključujući trombocite i krvne sudove. Kao i kod drugih pozitivno inotropnih i vazodilatatornih lijekova, cilostazol je izazvao kardiovaskularne lezije kod pasa. Takve lezije nisu zapažene kod pacova ili majmuna i smatraju se specifičnim za vrstu. Pokazano je da nema produženja QTc intervala kod pasa i majmuna nakon primjene cilostazola ili njegovih metabolita.

Ispitivanja mutagenosti su bila negativna na mutacije bakterijskog gena, reparaciju (popravku) bakterijske DNK, na mutacije gena ćelije sisara i *in vivo* hromozomske aberacije koštane srži miša. U *in vitro* testovima na ovarijalnim ćelijama kineskog hrčka, cilostazol je doveo do slabog, ali značajnog povećanja učestalosti hromozomske aberacije. Nisu zabeleženi neuobičajeni neoplastični ishodi u dvogodišnjim ispitivanjima karcinogenosti kod pacova pri oralno primijenjenim dozama do 500 mg/kg/dan, i kod miševa pri dozama do 1 000 mg/kg/dan.

Kod pacova kojima je primjenjivan cilostazol tokom graviditeta, težine fetusa su bile smanjene. Pored toga, pri primjeni visokih doza cilostazola zabilježen je povećan broj fetusa sa spoljnim, visceralnim i

**Odobreno
ALMBIH
16.6.2025.**

skeletnim poremećajima. Pri primjeni nižih doza uočeno je usporeno okoštavanje. Izloženost lijeku u kasnom graviditetu rezultiralo je povećanom učestalošću mrtvorodenih i nižom porođajnom težinom. Kod kunića primijećena je povećana učestalost usporenog okoštavanja grudne kosti.

Cilostazol inhibira sazrijevanje oocita kod miševa in vitro, i kod ženki miševa ruzrokuje reverzibilno oštećenje plodnosti. Kod pacova i neljudskih primata nije uočen efekat na plodnost. Relevantnost kod ljudi nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Kukuruzni skrob;
Celuloza, mikrokristalna;
Karmeloza kalcijum;
Hipromeloza 5/6 cP;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Kutija sadrži 28 tableta upakovanih u PVC/Aluminijumske blistere.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Lijekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti odlagati u kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta za najbolji način odlaganja lijekova koji nisu više potrebni. Ove mjere pomažu očuvanje životne sredine.

6.7. Režim izdavanja

Lijek izdavati uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

NOUCOR HEALTH, S.A.
Avda. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans
Barcelona, Spain

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

NOUCOR HEALTH, S.A.
Avda. Camí Reial, 51-57

Odobreno
ALMBIH
16.6.2025.

08184 Palau-solità i Plegamans
Barcelona, Spain

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva Pharma d.o.o.

Ulica Fra Andela Zvizdovića 1, Sarajevo

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA UPROMET

Dilvas (cilostazol) 100 mg, 28 x 100 mg: 04-07.3-2-12656/24 od 16.06.2025.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16.06.2025.

Odobreno
ALMBIH
16.6.2025.