



EVROPSKÁ  
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo:	25-06-2013	Ref. <b>SĚB</b>
Číslo: 3882	Přílohy:	

V Bruselu dne 24.6.2013  
C(2013) 4095 final

## PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 24.6.2013

týkající se registrací humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „cilostazolam“, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

## PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 24.6.2013

**týkající se registrací humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „cilostazolium“, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES**

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků<sup>1</sup>, a zejména na čl. 34 odst. 1 uvedené směrnice,

s ohledem na stanovisko Evropské agentury pro léčivé přípravky vydané dne 21. března 2013 Výborem pro humánní léčivé přípravky,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) Podle čl. 31 odst. 1 směrnice 2001/83/ES byla Evropské agentuře pro léčivé přípravky ve zvláštním případě, který se týká zájmů Unie, předložena otázka, zda by dotčené registrace měly být ponechány v platnosti, změněny, pozastaveny nebo staženy.
- (3) Z vědeckého posouzení Výboru pro humánní léčivé přípravky, jehož závěry jsou uvedeny v příloze II tohoto rozhodnutí, vyplývá, že by v zájmu Unie mělo být přijato rozhodnutí o změně registrací dotčených léčivých přípravků.
- (4) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

**PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:**

### *Článek 1*

Dotčené členské státy změny na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II vnitrostátní registrace léčivých přípravků uvedených v příloze I.

---

<sup>1</sup> Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

## Článek 2

Vnitrostátní registrace uvedené v článku 1 jsou založeny na souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci uvedených v příloze III a v souladu s čl. 32 odst. 4 směrnice 2001/83/ES podléhají podmínkám uvedeným v příloze IV tohoto rozhodnutí.

## Článek 3

Při posuzování účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících „cilostazolam“, které nejsou uvedeny v příloze I, členské státy přihlédnou k vědeckým závěrům uvedeným v příloze II.

## Článek 4

Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 24.6.2013.

*Za Komisi*  
*Paola TESTORI COGGI*  
*generální ředitelka*





## **PŘÍLOHA I**

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,  
ZPŮSOB PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH  
STÁTECH**

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Francie	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL 100 mg, comprimé	100 mg	tableta	perorální podání
Francie	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL 50 mg, comprimé	50 mg	tableta	perorální podání
Německo	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	Pletal 50 mg Tabletten	50 mg	tableta	perorální podání
Německo	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	Pletal 100 mg Tabletten	100 mg	tableta	perorální podání
Itálie	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL	50 mg	tableta	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Itálie	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL	100 mg	tableta	perorální podání
Španělsko	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL 50 mg comprimidos	50 mg	tableta	perorální podání
Španělsko	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL 100 mg comprimidos	100 mg	tableta	perorální podání
Španělsko	LACER S.A. Sardenya, 350 08025 Barcelona Spain	EKISTOL 50 mg comprimidos	50 mg	tableta	perorální podání
Španělsko	LACER S.A. Sardenya, 350 08025 Barcelona Spain	EKISTOL 100 mg comprimidos	100 mg	tableta	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Švédsko	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL	50 mg	tableta	perorální podání
Švédsko	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL	100 mg	tableta	perorální podání
Velká Británie	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	Pletal 50mg Tablets	50mg	tableta	perorální podání
Velká Británie	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	Pletal 100mg Tablets	100mg	tableta	perorální podání



## **Příloha II**

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci**

## Vědecké závěry

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících cilostazol (viz příloha I)

Cilostazol je dihydrochinolinonový derivát, který patří do farmakoterapeutické skupiny antitrombotik, inhibitorů agregace krevních destiček s výjimkou heparinu. Cilostazol je dihydrochinolinonový derivát, který inhibuje fosfodiesterázu cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP), čímž tlumí odbourávání cAMP a zvyšuje tak hladiny cAMP v krevních destičkách a krevních cévách. To vede k inhibici aktivace a agregace krevních destiček a k prevenci uvolnění protrombotických zánětlivých a vazoaktivních látek. Vazodilatační účinky cilostazolu mohou být také zprostředkovány vzestupem cAMP. Cilostazol také inhibuje proliferaci hladkých svalových buněk cév a snižuje hladinu triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL cholesterolu.

Terapeutickou indikací, která byla schválena pro přípravky obsahující cilostazol v Evropě, je zlepšení maximální vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít, a maximální vzdálenosti, kterou pacient ujde bez bolesti, u pacientů s intermitentními klaudikacemi, kteří netrpí klidovou bolestí a nejsou u nich důkazy o přítomnosti nekrózy periferní tkáně (onemocnění periferních tepen, stadium II dle Fontaina).

Tento postup přezkoumání dle článku 31 byl zahájen Španělskem po přezkoumání zpráv o bezpečnosti obdržенých v souvislosti s cilostazolem během prvních 18 měsíců po uvedení přípravků obsahujících cilostazol na španělský trh (cilostazolu byla udělena licence ve Španělsku v roce 2008). Hlavní obavy španělského orgánu se soustředily na obdržенé zprávy týkající se kardiovaskulárních reakcí (včetně fatálních případů infarktu myokardu, anginy pectoris a arytmií) a hemoragických reakcí i lékových interakcí. Ve studii užívání léků provedené v jedné oblasti Španělska bylo zjištěno, že pacienti dostávající cilostazol byli starší a užívali více souběžně podávaných léků než pacienti v klinických studiích. Španělsko proto předložilo záležitost cilostazolu výboru CHMP / agentuře EMA k přezkoumání s požadavkem, aby bylo vydáno stanovisko dle článku 31 směrnice 2001/83/ES ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující cilostazol zachována, pozměněna, pozastavena či stažena.

### Klinická účinnost

Účinnost cilostazolu byla hodnocena ve 14 klinických studiích, do kterých bylo zařazeno více než 4 000 pacientů s intermitentními klaudikacemi. Tyto studie zahrnovaly i osm dvojitě zaslepených kontrolovaných studií fáze III, z nichž dvě srovnávaly účinnost cilostazolu se srovnávací léčivou látkou (pentoxifylinem) a placebem po dobu 24 týdnů. Kromě toho byla provedena i dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie účinnosti fáze IV (studie PACE) s pentoxifylinem jako srovnávací léčivou látkou. Randomizováno bylo celkem 3 122 pacientů, přičemž tyto pacienti obdrželi minimálně jednu dávku zkoumaného přípravku v rámci 9 studií účinnosti. Primárním sledovaným parametrem v devíti studiích účinnosti (tzv. střednědobé studie) byla maximální vzdálenost, kterou je pacient schopen ujít (absolutní klaudikační vzdálenost – ACD, z angl. *absolute claudication distance*), měřená pomocí testu na trenažeru chůze. Sekundární sledované parametry účinnosti zahrnovaly maximální vzdálenost, kterou pacient ujde bez bolesti (počáteční klaudikační vzdálenost – ICD, z angl. *initial claudication distance*), měřenou pomocí testu na trenažeru chůze a hodnocení kvality života.

Primární analýza, předem specifikovaná v protokolech, prokázala statisticky významně delší vzdálenost, kterou pacient ujde, u pacientů, kteří dostávali dvakrát denně 100 mg cilostazolu, oproti pacientům, kteří dostávali placebo. Odhady sledovaných parametrů ze všech devíti studií hovořily ve prospěch cilostazolu podávanému v dávce 100 mg dvakrát denně oproti placebo a analýza prokázala statistickou nadřazenost cilostazolu oproti placebo v šesti z devíti studií.

Společná metaanalýza těchto studií s použitím poměru geometrických průměrů pro LOG (ACD při poslední návštěvě / ACD na začátku léčby) u cilostazolu oproti placebo prokázala účinek léčby 1,15 (95% interval spolehlivosti: 1,11–1,19) u ACD.

Ve všech studiích účinnosti vykazoval cilostazol vyšší procentuální zlepšení u ACD ve srovnání s placebem a toto zlepšení bylo statisticky významné v 6 z 9 studií. Rozsah zlepšení v jednotlivých studiích se pohyboval od +28 % do +100 % u cilostazolu a od -10 % do +42 % u placeba. Nárůst vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít oproti této vzdálenosti na začátku léčby, byl u léčby cilostazolem o 35 % vyšší než u léčby placebem. Výsledky u sekundárních sledovaných parametrů účinnosti byly konzistentní s výsledky u ACD.

Účinek cilostazolu na absolutní vzdálenost, kterou pacient ujde na trenažeru chůze, vyjádřený jako absolutní nárůst oproti vzdálenosti, kterou pacient ušel na začátku léčby, se pohyboval mezi +23 m až +109 m ve srovnání s -2 m až +65 m u placeba. Metaanalýza rozdílu vážených průměrů (WMD, z angl. *weighted mean difference*) napříč devíti studiemi také prokázala konzistentní účinnost

cilostazolu v těchto studiích. WMD odhady průměrného zlepšení vzdálenosti, kterou pacient ujde oproti začátku léčby, byly u cilostazolu podávaného v dávce 100 mg dvakrát denně 87,4 m a u placeba 43,7 m ( $p < 0,0001$ ), přičemž průměrná vzdálenost, kterou byl pacient schopen ujít na začátku léčby, byla přibližně 133 m (66% zlepšení u cilostazolu). Výbor CHMP konstatoval, že prodloužení vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít na rovném podkladu, je pravděpodobně vyšší než zvýšení vzdálenosti naměřené na trenažeru chůze, který je nastaven v nakloněné pozici.

Při analýze byly zohledněny údaje vztahující se k hodnocení kvality života a analýze pacientů reagujících na léčbu, protože tyto údaje poskytují určitý vhled do problematiky klinického významu efektu léčby, která je komplikována skutečností, že u pacientů je pravděpodobná různá úroveň přínosu v závislosti na závažnosti jejích symptomů intermitentních klaudikací. Společné metaanalýzy výstupů udávaných pacienty na základě krátkodobých zdravotních přehledů (SF-36) a dotazníku poruchy chůze (WIQ, z angl. *Walking Impairment Questionnaire*) ukazují významný přínos cilostazolu oproti placebo u fyzického fungování a zlepšení fyzické komponenty skóre SF-36 i významné zlepšení skóre rychlosti a vzdálenosti dle WIQ. Z pacientů, kteří dokončili studii, byl větší podíl pacientů hodnocen jako „pacienti reagující na léčbu“ ve skupině léčené cilostazolem oproti skupině léčené placebem (39,6 % oproti 26,3 %), přičemž „pacienti reagující na léčbu“ byli definováni jako pacienti, u nichž se vzdálenost, kterou byli schopni ujít, zlepšila o více než 50 % oproti začátku léčby.

Výbor CHMP byl proto toho názoru, že u pacientů s intermitentními klaudikacemi má cilostazol statisticky významný, i když mírný účinek na vzdálenost, kterou je pacient schopen ujít, a že přínos u některých pacientů může být na klinicky významné úrovni.

### **Klinická bezpečnost**

V tomto přehledu byly použity bezpečnostní údaje dostupné pro cilostazol ze studií účinnosti (střednědobé studie), studie dlouhodobé bezpečnosti CASTLE a studií prevence mozkové mrtvice i kazuistiky ze spontánních zdrojů a neinterventních studií.

V klinických studiích nebyla zjištěna žádná významná bezpečnostní rizika. Nejčastější nežádoucí příhody zahrnovaly bolest hlavy, průjem, abnormální stolici, závrať, palpitace a tachykardii, které jsou již uvedeny v informacích o přípravku. V klinických studiích, včetně studie CASTLE, nebylo pozorováno nic, co by nasvědčovalo zvýšené mortalitě.

Primárním cílem studie CASTLE bylo hodnocení dlouhodobého účinku cilostazolu na celkovou mortalitu. Studie CASTLE zahrnovala pacienty, kteří byli léčeni po dobu až 3 let. Studie byla ukončena předčasně v důsledku nižšího výskytu událostí, než se očekávalo, a kvůli vyšší míře předčasného vystoupení ze studie, než se očekávalo. Poměr rizika u mortality (cilostazol versus placebo) byl 0,94, 95% interval spolehlivosti [0,63–1,39].

Výsledky z klinických studií neukazovaly na závažné příhody ve smyslu srdečních arytmií, ale ze zdrojů spontánního hlášení / neinterventních studií byl hlášen malý počet závažných příhod (komorová tachykardie, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu (včetně torsade de pointes), přičemž některé z těchto příhod byly považovány za kompatibilní s chronotropními účinky cilostazolu. Výbor CHMP byl toho názoru, že u těchto hlášení je obtížné hodnotit kauzalitu, zvláště vzhledem k úrovni zkrácení způsobeného dalšími onemocněními těchto pacientů. Bylo nicméně konstatováno, že účinnost cilostazolu jako inhibitoru enzymu fosfodiesterázy (PDE-3) zvyšuje potenciálně bezpečnostní riziko ve smyslu srdečních arytmií, k nimž může dojít v důsledku zvýšení klidové tepové frekvence (u cilostazolu bylo prokázáno, že zvyšuje srdeční frekvenci o přibližně 5,1, respektive 7,4 tepů za minutu v registrovaných dávkách). V klinických studiích byly dobře zdokumentovány palpitace a tachykardie. Vzhledem k tomu byl výbor CHMP toho názoru, že cilostazol by měl být kontraindikován u pacientů s anamnézou závažných tachyarytmií a do informací o přípravku by měla být vložena další upozornění.

Během střednědobých klinických studií účinnosti byly zjištěny také další nežádoucí příhody, na které je zaměřena pozornost, např. ischemie myokardu (infarkt myokardu, angina pectoris, onemocnění věnčitých tepen), městnavé srdeční selhání a hypotenze, přičemž vyšší incidence těchto příhod byla zaznamenána ve skupině léčené cilostazolem ve srovnání se skupinou léčenou placebem. Tato nerovnováha se nicméně týkala malého množství příhod. Bylo konstatováno, že počet případů srdečního selhání (cilostazol: 2,9 % versus placebo: 2,4 %) a hypotenze (cilostazol: 0,7 % versus placebo: 0,1 %) ve studii CASTLE byl mírně vyšší. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že cilostazol by měl být kontraindikován u pacientů s nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu v posledních 6 měsících nebo koronární intervencí v posledních 6 měsících a do informací o přípravku by mělo být zařazeno další upozornění.

Protisrážlivé působení cilostazolu vyvolalo také obavu z hemoragických příhod. Ve studii CASTLE byla pozorována nižší úroveň krvácivých událostí v rameni léčeném cilostazolem než v rameni léčeném placebem a souběžné použití aspirinu nezvyšovalo v podskupině léčené cilostazolem frekvenci krvácení. Souběžná léčba aspirinem a klopidogrelem (podávanými společně) nicméně zvyšovala ve skupině léčené cilostazolem riziko krvácení ve srovnání s pacienty léčenými placebem. S ohledem na tuto skutečnost byl výbor CHMP toho názoru, že pacienti léčení dvěma či více dalšími protisrážlivými nebo antikoagulačními přípravky (jako je aspirin/kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, heparin, warfarin, acenokoumarol, dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban) by neměli být léčení přípravky obsahujícími cilostazol.

Cilostazol se metabolizuje zejména enzymy CYP3A4 a CYP2C19 a má dva hlavní aktivní metabolity, OPC-13015 (dehydrocilostazol, 3–7x silnější než cilostazol) a OPC-13213 (trans-hydroxy-cilostazol, 2–5x slabší než cilostazol). Vzhledem k nárůstu expozice cilostazolu v důsledku souběžného použití inhibitorů CYP3A4 a CYP2C19 (jako je erythromycin, ketokonazol a omeprazol) byl výbor CHMP toho názoru, že existuje vysoký potenciál interakcí s jinými léčivými přípravky, které by mohly zvýšit rizika spojená s cilostazolem. Výbor byl tudíž toho názoru, že znění souhrnu údajů o přípravku v bodě 4.5 by mělo být rozšířeno. Výbor CHMP také doporučil při souběžném použití s takovými léčivými přípravky snížit dávku na 50 mg cilostazolu dvakrát denně. Klinická účinnost takové snížené dávky byla prokázána v klinických studiích u pacientů užívajících inhibitory CYP3A4 nebo CYP2C19.

### **Celkový závěr**

Cilostazol je u pacientů s intermitentními klaudikacemi spojen s mírným, ale statisticky významným zvýšením vzdálenosti, kterou jsou tito pacienti schopni ujít, oproti placebu, což bylo také prokázáno při použití ukazatelů kvality života. Co se týče bezpečnosti, údaje z klinických studií ukázaly, že nejčastěji udávané nežádoucí příhody zahrnují bolest hlavy, průjem, závrať, palpitace, periferní edém a tachykardii a tyto nežádoucí příhody byly uvedeny v informacích o přípravku. Farmakologické účinky cilostazolu nicméně ukazují, že u některých pacientů by cilostazol mohl způsobit závažnější srdeční arytmie. Vzhledem k jeho protisrážlivému působení se dá navíc očekávat, že cilostazol bude zvyšovat riziko krvácení. Příčinnou souvislost a velikost tohoto rizika lze nicméně pouze obtížně kvantifikovat vzhledem k absenci jasného signálu v klinických studiích a vzhledem k úrovni zkreslení z důvodu dalších přípravků souběžně užívaných těmito pacienty. Obavy týkající se interakcí s dalšími léky (zejména inhibitory CYP3A4 a CYP2C19) a možnost zvýšeného rizika nežádoucích účinků byly zohledněny v rámci doporučení snížit dávku na 50 mg dvakrát denně u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které tyto enzymy inhibují.

Vzhledem k mírnému přínosu cilostazolu a existujícím obavám týkajícím se bezpečnosti je výbor CHMP toho názoru, že použití cilostazolu by mělo být omezeno na pacienty, pro něž by mohla být léčba největším přínosem, tj. pacienty, u kterých nebyly úprava životního stylu (ukončení kouření a programy fyzického cvičení) ani další vhodná opatření dostatečně přínosné. Vhodnost léčby cilostazolem je nutné pečlivě posoudit spolu s dalšími léčebnými možnostmi, např. revaskularizací.

Na žádost výboru CHMP bylo svoláno v únoru 2013 *ad hoc* setkání poradní skupiny odborníků. Odborníci byli nejprve požádáni, aby prodiskutovali současný standardní přístup v rámci klinické léčby okluzní nemoci periferních tepen, charakteristiky pacientů léčených cilostazolem a klinický význam přínosů cilostazolu. Odborníci byli toho názoru, že cilostazol má prospěšný účinek u pacientů s omezenými intermitentními klaudikacemi, kteří nejsou schopni fyzického cvičení. Cilostazol pomůže těmto pacientům překonat první překážku, což jim umožní dále zlepšovat vzdálenost, kterou jsou schopni ujít, prostřednictvím fyzického cvičení. Odborníci jsou také toho názoru, že přínos přípravků obsahujících cilostazol je malý, ale klinicky významný, a je dostatečný, aby některým pacientům vrátil samostatnost a umožnil jim zahájit jejich rehabilitační program. Všichni se shodli, že je nutné, aby po třech měsících byla přezkoumána reakce pacienta na léčbu a aby léčba pokračovala pouze v případě pozitivní reakce. Odborníci konstatovali, že u některých pacientů byly běžně pozorovány méně významné nežádoucí účinky, ale žádný z odborníků nezaznamenal závažné nežádoucí účinky. Skupina odborníků vzala v úvahu spontánní hlášení o krvácení při užívání jednoho nebo více protisrážlivých léčiv, odborníky nicméně uklidňuje absence důkazů z publikovaných studií kontrolovaných placebem. Odborníci však zastávali názor, že existuje riziko krvácení při léčbě třemi léčivy najednou (cilostazolem a dvěma protisrážlivými léčivy) a že je nutné se této léčby vyvarovat. Odborníci souhlasili, že studie CASTLE měla určitá omezení (včetně časného ukončení a vysoké míry předčasného vystoupení ze studie, restriktivního charakteru studie u některých skupin pacientů, vyřazení vysoce rizikových pacientů a lékařských kontrol po 6 měsících), ale některá z nich je možné u podobné dlouhodobé studie fáze IV očekávat. Lze konstatovat, že bylo hlášeno méně nežádoucích příhod, než se očekávalo. Odborníci byli toho názoru, že zařazení pacienti byli dostatečně reprezentativní z hlediska skutečného života a že je složité zpochybnit uspokojivost studie, a shodli se na tom, že u cilostazolu byl prokázán konzistentní trend ve smyslu stejné bezpečnosti jako u placeba v souvislosti s hlavními

kardiovaskulárními sledovanými parametry. Důkaz, že současně akceptovaná míra CV MACE (závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků) ve studiích nových léčiv (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a mozková mrtvice) byla statisticky významně nižší ve skupině s léčivem, je i přes analýzy *post hoc* považován za významné ujištění o kardiovaskulární bezpečnosti. Skupina byla toho názoru, že v praxi je možné pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem z léčby vyloučit a že by to omezilo riziko lékových interakcí s protisrážlivými přípravky (protože většina pacientů v těchto skupinách bude dostávat dva protisrážlivé přípravky). Skupina přivítala návrh držitele rozhodnutí o registraci doporučit snížení dávky u některých podskupin pacientů na 50 mg dvakrát denně. Celkově byla skupina toho názoru, že toto léčivo může plnit svou úlohu u malé skupiny pacientů s nízkým rizikem kardiovaskulárních přidružených onemocnění, s limitujícími intermitentními klaudikacemi, kteří nezvládají vstupní rehabilitační cvičení nebo u kterých není revaskularizace vhodná.

Vzhledem k veškerým dostupným údajům týkajícím se bezpečnosti a účinnosti cilostazolu i závěrů *ad hoc* setkání skupiny odborníků odsouhlasil výbor CHMP řadu opatření včetně omezení indikace na „použití druhé linie, u pacientů, u kterých úprava životního stylu (včetně ukončení kouření a programů fyzického cvičení [pod odborným dohledem]) a další vhodná opatření nevedla k dostatečnému zlepšení symptomů intermitentní klaudikace“ a zavedení tří nových kontraindikací u pacientů s anamnézou závažné tachyarytmie, u pacientů léčených souběžně dvěma nebo více protisrážlivými/antikoagulačními přípravky a u pacientů s nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu v posledních 6 měsících nebo koronární intervencí v posledních 6 měsících.

Nyní se doporučuje pečlivější monitorování úspěšnosti léčby po 3 měsících namísto 6 měsíců se zvažováním možnosti, že by léčba cilostazolem měla být ukončena, jestliže je její účinek po této době považován za nedostatečný. Léčbu cilostazolem by měli navíc zahajovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou intermitentních klaudikací poté, co byla pečlivě zvažována vhodnost této léčby spolu s dalšími léčebnými možnostmi, např. revaskularizací.

Aby se minimalizovalo riziko lékových interakcí, byla do souhrnu údajů o přípravku vložena upozornění a u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky inhibující CYP3A4 nebo 2C19, je nyní doporučeno snížení dávky na 50 mg dvakrát denně.

Opatření v oblasti farmakovigilance by měla být posílena předkládáním pravidelně (každých 6 měsíců) aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) zaměřených na kardiovaskulární nežádoucí příhody, hemoragické nežádoucí příhody a použití mimo schválené indikace.

Aby se zajistilo, že zdravotničtí pracovníci budou informováni o správné indikaci použití přípravku, zavedl držitel rozhodnutí o registraci tato opatření: proaktivní komunikaci s lékaři na webové stránce společnosti Otsuka Europe, přeškolení týmů zabývajících se informacemi o léčích a prodejních týmů v zemích, ve kterých je cilostazol uveden na trh. Výbor CHMP tedy schválil sdělení, tzv. přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům, s cílem rychle zdravotnické pracovníky informovat o výsledcích tohoto přezkumu.

Výbor CHMP schválil dvě studie používání léčiva (DUS), které vyhodnotí účinnost výše zmíněných opatření. V rámci první studie používání léčiva budou získány údaje na začátku léčby s cílem poskytnout popis charakteristik nových uživatelů cilostazolu, trvání používání cilostazolu i vzorců ukončení užívání léčiva. Studie bude mít také za cíl kvantifikovat použití mimo schválené indikace, popsat vzorce dávkování a identifikovat lékařskou specializaci lékařů předepisujících cilostazol. Druhá studie používání léčiva bude mít za cíl vyhodnotit účinnost navrhovaných změn v souhrnu údajů o přípravku, vzdělávacích iniciativ i dalších zavedených opatření k minimalizaci rizik z hlediska snížení použití léčiva mimo schválené indikace a dodržování pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku předepisujícími lékaři, a to na základě porovnání s výchozími údaji. Výbor CHMP odsouhlasil protokol studií.

Držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasil provedení mechanistické studie, která má poskytnout další vhled do účinků cilostazolu na agregaci krevních destiček při současném užívání aspirinu a klopidogrelu a na jejich následky z hlediska délky krvácení. Bude posouzena nadměrná délka trvání krvácení při léčbě cilostazolem mimo předem specifikované rozmezí definované protokolem, a jakmile bude k dispozici závěrečná zpráva ze studie, budou navržena vhodná opatření k minimalizaci rizik.

### **Poměr přínosů a rizik**

Výbor dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících cilostazol v rámci zlepšení maximální vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít, a maximální vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít bez bolesti, u pacientů s intermitentními klaudikacemi, kteří netrpí klidovou bolestí a nejsou u nich důkazy o nekróze periferních tkání (onemocnění periferních tepen, stadium II dle Fontaina), zůstává za normálních podmínek použití pozitivní za předpokladu, že budou dodržena odsouhlasená omezení, upozornění, změny v informacích o přípravku a opatření k minimalizaci rizik.

## Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících cilostazol,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci v písemné nebo ústní podobě a výsledek *ad hoc* setkání poradní skupiny odborníků,
- výbor přezkoumal veškeré údaje o nežádoucích účincích léčivého přípravku a údaje z klinických studií souvisejících s cilostazolem, zejména týkající se kardiovaskulárních příhod a krvácivých reakcí. Ačkoli údaje z klinických studií nepodporovaly obavy týkající se bezpečnosti, které vyplynuly ze spontánních hlášení nežádoucích účinků léčivého přípravku, výbor CHMP dospěl k závěru, že riziko krvácení a některých kardiovaskulárních příhod, včetně tachyarytmií, nelze u rizikových pacientů vyloučit. Výbor CHMP dospěl také k názoru, že riziko krvácení bylo vyšší u pacientů léčených souběžně dvěma nebo více protisrážlivými nebo antikoagulačními přípravky. Co se týče metabolismu cilostazolu, je výbor toho názoru, že existuje potenciál interakcí, které mohou zvyšovat rizika spojená s cilostazolem,
- vzhledem k výše zmíněným obavám týkajícím se bezpečnosti výbor odsouhlasil řadu opatření k minimalizaci rizik, včetně změn informací o přípravku, jejichž cílem je rozšířit znění informací o přípravku za účelem snížení rizika hemoragických příhod, srdečních příhod a možných lékových interakcí (kontraindikace u rizikových pacientů, doporučení úpravy dávky, rozšíření upozornění, aby se zajistila vhodnost léčby cilostazolem). Výbor CHMP také odsouhlasil zavedení opatření k zajištění informovanosti zdravotnických pracovníků o podmínkách použití přípravku. Výbor na závěr odsouhlasil studie používání léčiva za účelem popisu charakteristik nových uživatelů cilostazolu a trvání použití cilostazolu i vzorců ukončení užívání léčiva, na základě kterých bude vyhodnocena účinnost zavedených opatření k minimalizaci rizik,
- výbor je toho názoru, že přínos cilostazolu je mírný, ale že u pacientů s intermitentními klaudikacemi byl oproti placebo prokázán statisticky významný rozdíl ve zvýšení vzdálenosti, kterou pacient ujde,
- výbor je toho názoru, že přínos léčby cilostazolem může být u některých pacientů na klinicky významné úrovni; vzhledem k existujícím obavám týkajícím se bezpečnosti nicméně výbor považuje za vhodné omezit použití na pacienty, u kterých nedošlo k reakci na úpravu životního stylu, a doporučuje pokračovat s léčbou pouze u těch pacientů, u kterých byla v prvních třech měsících léčby prokázána významná reakce,
- výbor proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících cilostazol zůstává za normálních podmínek použití příznivý pouze při použití v rámci druhé linie léčby u pacientů, u kterých nevedla úprava životního stylu a další vhodná opatření k dostatečnému zlepšení symptomů intermitentních klaudikací, a za předpokladu, že budou dodržena odsouhlasená opatření k minimalizaci rizik, včetně změn v informacích o přípravku,

výbor CHMP tedy doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující cilostazol uvedené v příloze I, a to v souladu se změnami v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informací uvedenými v příloze III a pod podmínkou, že jsou splněny podmínky uvedené v příloze IV.

**PŘÍLOHA III**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek obsahující cilostazol (viz Příloha I) 50 mg tablety  
Léčivý přípravek obsahující cilostazol (viz Příloha I) 100 mg tablety

[Viz. Příloha I - doplní se na národní úrovni]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje cilostazol 50 mg.  
Jedna tableta obsahuje cilostazol 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

[Doplní se na národní úrovni]

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Bílé, kulaté tablety s plochým povrchem, s vytlačeným „OG31“ na jedné straně.  
Bílé, kulaté tablety s plochým povrchem, s vytlačeným „OG30“ na jedné straně

[Doplní se na národní úrovni]

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> je indikován k prodloužení maximální vzdálenosti, kterou mohou bez bolesti ujtí pacienti s intermitentní klaudikací, kteří nemají klidové bolesti a známky nekrózy periferních tkání (onemocnění periferních tepen, stadium II podle Fontaina).

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> je indikován ve druhé linii léčby u pacientů, u nichž úprava životního stylu (včetně skončení s kouřením a programů cvičení [pod dohledem]) a další vhodné intervence nevedly k dostatečnému zlepšení symptomů intermitentní klaudikace.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka cilostazolu je 100 mg dvakrát denně. Cilostazol se užívá 30 minut před snídaní a večerí nebo Bylo prokázáno, že užívání cilostazolu s jídlem zvyšuje maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) cilostazolu v plazmě, což může provázet zvýšená četnost nežádoucích reakcí.

Léčba citazolem by měla být iniciována lékařem se zkušenostmi s léčbou intemitentní klaudikace (viz bod 4.4).

Lékař by měl pacienta po 3 měsících léčby znovu vyšetřit z důvodu případného ukončení léčby cilostazolem v případě, že je účinek léčby nedostatečný nebo nedošlo ke zlepšení symptomů onemocnění.

Pacienti léčení cilostazolem by měli pokračovat v úpravě svého životního stylu (skončení s kouřením a cvičení) a farmakologických zásadách (jako snižování hladiny lipidů a antiagregační léčba), aby bylo sníženo riziko kardiovaskulárních příhod. Cilostazol není náhradou za takovou léčbu.

U pacientů jimž jsou podávány léky, které silně inhibují CYP3A4, například některé makrolidy, azolová antimykotika, inhibitory proteázy nebo léky, které silně inhibují CYP2C19, například omeprazol, se doporučuje snížení dávky na 50 mg dvakrát denně (viz bod 4.4 a 4.5).

#### Starší pacienti

Na dávkování u starších pacientů nejsou žádné zvláštní požadavky.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla dosud stanovena.

#### Poškození ledvin

U pacientů s clearance kreatininu > 25 ml/min není nezbytná žádná úprava dávky. U pacientů s clearance kreatininu ≤ 25 ml/min je cilostazol kontraindikován.

#### Poškození jater

U pacientů s mírným poškozením jater není nezbytná žádná úprava dávky. Pro pacienty se středně závažným nebo těžkým poškozením jater nejsou k dispozici žádné údaje. Protože je cilostazol ve velké míře metabolizován jaterními enzymy, jeho podávání pacientům se středně závažným nebo těžkým poškozením jater je kontraindikováno.

### **4.3 Kontraindikace**

- Známá hypersenzitivita na cilostazol nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Vážné poškození ledvin: clearance kreatininu ≤ 25 ml/min
- Středně závažné nebo těžké poškození jater
- Městnavé srdeční selhání
- Těhotenství
- Pacienti se známou predispozicí ke krvácení (např. aktivní peptické vředy, nedávná [do šesti měsíců] krvácivá cévní mozková příhoda, proliferativní diabetická retinopatie, špatně kompenzovaná hypertenze)
- Pacienti s komorovou tachykardií, komorovou fibrilací nebo multifokálními komorovými ektopickými rytmy v anamnéze, ať již s adekvátní léčbou nebo bez ní, a pacienti s prodloužením intervalu QTc
- Pacienti s anamnézou závažné tachyarytmie
- Pacienti současně léčení dvěma nebo více antiagregancii nebo antikoagulancii (např. kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, heparin, warfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroxaban a apixaban)
- Pacienti s nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu během posledních 6 měsíců nebo koronární intervencí v posledních 6 měsících.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

- Vhodnost léčby cilostazolem je nutné pečlivě posoudit společně s jinými možnostmi léčby, jako je například revaskularizace.
- Na základě mechanismu účinku může cilostazol vyvolat tachykardii, palpitaci, tachyarytmii, a/nebo hypotenzi. Zvýšení srdeční frekvence související s cilostazolem je přibližně 5 až 7 tepů za minutu; u rizikových pacientů může být následkem toho vyvolána angina pectoris.
- Pacienti se zvýšeným rizikem závažných koronárních nežádoucích příhod v důsledku zvýšené srdeční frekvence, např. pacienti se stabilní koronární nemocí, musí být během léčby cilostazolem pečlivě sledováni, zatímco použití cilostazolu u pacientů s nestabilní anginou

pectoris nebo infarktem myokardu/koronární intervencí během posledních 6 měsíců nebo anamnézou závažné tachyarytmie je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Při předepisování cilostazolu pacientům se sínovou nebo komorovou ektopií a pacientům s fibrilací nebo flutterem síní je nutná opatrnost.

Pacienty je nutno upozornit, aby během léčby hlásili jakoukoli krvácivou epizodu nebo snadný vznik modřin. Při krvácení do sítnice je nutné podávání cilostazolu ukončit. Další informace o riziku krvácení viz body 4.3 a 4.5.

Protože cilostazol má inhibiční účinek na agregaci krevních destiček, je možné, že při chirurgickém zákroku se při jeho užívání zvýší riziko krvácení (a to i u malých chirurgických zákroků jako je extrakce zubů). Pokud má pacient podstoupit elektivní chirurgický zákrok a antiagregační účinek u něj není nezbytný, je třeba přestat s podáváním cilostazolu 5 dní před zákrokem.

Vzácně nebo velmi vzácně byly hlášeny hematologické abnormality, mimo jiné trombocytopenie, leukopenie, agranulocytóza, pancytopenie a aplastická anémie (viz bod 4.8). U většiny pacientů se po vysazení cilostazolu stav upravil. V některých případech však měla pancytopenie a aplastická anémie fatální průběh.

Kromě hlášení epizod krvácení a snadného vzniku modřin je třeba pacienty požádat o okamžité nahlášení jakýchkoli známek, které by mohly svědčit o časném rozvoji krevní dyskrázie, jako jsou například horečky a bolesti v hrudi. Při podezření na infekci nebo jiných klinických známkách krevní dyskrázie je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz. Při klinickém nebo laboratorním průkazu hematologických abnormalit je nutno cilostazol okamžitě vysadit.

U pacientů, kterým jsou podávány silné inhibitory CYP3A4 nebo CYP2C19 byla prokázána zvýšená hladina cilostazolu v plazmě. V takových případech je doporučována dávka 50 mg dvakrát denně (další podrobnosti viz bod 4.5).

Při podávání cilostazolu spolu s jakoukoli látkou, která má potenciál snižovat krevní tlak, je nutná opatrnost, protože je možné, že se hypotenzivní účinek prohloubí a dostaví se reflexní tachykardie. Viz též bod 4.8.

Při podávání cilostazolu spolu s jakýmkoli jinými látkami, které způsobují agregaci krevních destiček, je nutná opatrnost. Viz bod 4.3 a 4.5.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Inhibitory agregace krevních destiček

Cilostazol je inhibitor PDE III s antiagregačním účinkem. V klinické studii se zdravými subjekty dávka 150 mg cilostazolu podávaná dvakrát denně po dobu pěti dní nevedla k prodloužení doby krvácení.

##### Kyselina acetylsalicilová (ASA)

Krátkodobé ( $\leq 4$  dny) současné podávání ASA s cilostazolem v porovnání s podáváním samotné ASA patrně vedlo ke 23-25% zvýšení inhibice agregace krevních destiček indukované ADP *ex vivo*.

U pacientů užívajících cilostazol a ASA nebyly pozorovány žádné zřetelné trendy k vyšší četnosti krvácivých nežádoucích účinků v porovnání s pacienty, kteří užívali placebo a odpovídající dávku ASA.

##### Klopidogrel a jiná antiagregancia

Souběžné podávání cilostazolu a klopidogrelu nemělo žádný vliv na počet krevních destiček, protrombinový čas (PT) ani aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Všichni zdraví

účastníci studie měli prodlouženou dobu krvácení již při podávání samotného klopidogrelu a souběžné podávání s cilostazolem nemělo významný další účinek na dobu krvácení. Při podávání cilostazolu spolu s jakýmkoli lékem, který způsobuje inhibici agregace krevních destiček, je nutná opatrnost. Je nutné v pravidelných intervalech sledovat dobu krvácení. Léčba cilostazolem je kontraindikována u pacientů užívajících dva nebo více léků s antiagregačními/antikoagulačními účinky (viz bod 4.3).

V klinické studii CASTLE byl pozorován zvýšený výskyt hemoragie při současném užívání klopidogrelu, ASA a cilostazolu.

#### Perorální antikoagulancia podobná warfarinu

V klinické studii s podáním jedné dávky nebyla pozorována inhibice metabolismu warfarinu ani vliv na parametry koagulace (PT, aPTT, doba krvácení). Je však nutná opatrnost u pacientů užívajících kombinaci cilostazolu a jakéhokoli antikoagulancia a rovněž je nutné časté monitorování, které by snížilo možnost krvácení.

Léčba cilostazolem je kontraindikována u pacientů užívajících dva nebo více léků s antiagregačními/antikoagulačními účinky (viz bod 4.3).

#### Inhibitory enzymů z rodiny cytochromu P-450 (CYP)

Cilostazol je ve velké míře metabolizován enzymy CYP, zejména CYP3A4 a CYP2C19, a v menší míře CYP1A2. Dehydrometabolit, který je 4-7krát účinnější při inhibici agregace krevních destiček než cilostazol, je zřejmě tvořen převážně účinkem CYP3A4. 4'-trans-hydroxy metabolit, který má oproti cilostazolu pětinou účinnost, je patrně tvořen převážně CYP2C19. Proto léky, které způsobují inhibici CYP3A4 (například některé makrolidy, azolové protiplísňové přípravky, inhibitory proteáz) nebo CYP2C19 (například inhibitory protonové pumpy, PPI) zvyšují celkovou farmakologickou aktivitu cilostazolu a mohly by mít potenciál zesilovat nežádoucí účinky cilostazolu. Z toho důvodu je u pacientů, kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A4 nebo CYP2C19 doporučena dávka 50 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Podání cilostazolu s erytromycinem (inhibitor CYP3A4) mělo za následek zvýšení AUC cilostazolu o 72 %, spolu s 6 % zvýšením AUC dehydrometabolitu a 119 % zvýšením AUC 4'-trans-hydroxymetabolitu.

Na základě AUC se celková farmakologická aktivita cilostazolu zvýšila při společném podávání s erytromycinem o 34 %. Na základě těchto dat je v přítomnosti erytromycinu a podobných léků (např. klaritromycinu) doporučená dávka cilostazolu 50 mg dvakrát denně.

Souběžné podání ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) s cilostazolem mělo za následek 117% zvýšení AUC cilostazolu, provázené 15 % snížením AUC dehydrometabolitu a 87 % zvýšením AUC 4'-trans-hydroxymetabolitu. Na základě AUC je při souběžném podávání s ketokonazolem zvýšení celkové farmakologické aktivity 35 %. Na základě těchto dat je v přítomnosti ketokonazolu a podobných léků (např. itraconazolu) doporučená dávka cilostazolu 50 mg dvakrát denně.

Podávání cilostazolu spolu s diltiazemem (slabý inhibitor CYP3A4) vedlo ke zvýšení AUC cilostazolu o 44 %, provázené 4 % zvýšením AUC dehydrometabolitu a 43 % zvýšením AUC 4'-trans-hydroxymetabolitu.

Na základě AUC je při souběžném podávání s diltiazemem zvýšení celkové farmakologické aktivity 19 %. Na základě těchto dat není nutná žádná úprava dávky.

Podání jedné dávky 100 mg cilostazolu spolu s 240 ml grapefruitové šťávy (inhibitor střevní CYP3A4) nemělo pozorovatelný účinek na farmakokinetiku cilostazolu. Na základě těchto dat není nutná žádná úprava dávky. I přes to je při větším množství grapefruitové šťávy možný klinicky významný účinek na cilostazol.

Podání cilostazolu s omeprazolem (inhibitor CYP2C19) mělo za následek zvýšení AUC cilostazolu o 22 %, provázené 68 % nárůstem AUC dehydrometabolitu a 36 % snížením AUC 4'-trans-hydroxymetabolitu. Na základě AUC je při souběžném podávání s omeprazolem zvýšení celkové farmakologické aktivity 47 %. Na základě těchto dat je v přítomnosti omeprazolu doporučená dávka cilostazolu 50 mg dvakrát denně.

#### Substráty enzymů z rodiny cytochromu P-450

Bylo prokázáno, že cilostazol zvyšuje AUC lovastatinu (senzitivní substrát CYP3A4) a jeho  $\beta$ -hydroxykyseliny o 70 %. Při podávání cilostazolu spolu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cisaprid, halofantrin, pimozid, námělové deriváty) je potřebná opatrnost. Při podávání spolu se statiny metabolizovanými CYP3A4, například simvastatinem, atorvastatinem a lovastatinem, je potřebná opatrnost.

#### Induktory enzymů z rodiny cytochromu P-450

Účinek induktorů CYP3A4 a CYP2C19 (například karbamazepin, fenytoin, rifampicin a přípravky obsahující extrakt z třezalky tečkované) na farmakokinetiku cilostazolu nebyl vyhodnocen. Při podávání induktorů CYP3A4 a CYP2C19 spolu s cilostazolem může být antiagregační účinek teoreticky pozměněn a musí být pečlivě monitorován.

V klinických hodnoceních snižovalo kouření (které indukuje CYP1A2) koncentrace cilostazolu v krevní plazmě o 18 %.

#### Další potenciální interakce

Při podávání cilostazolu společně s jakýmkoliv dalšími léky, které mohou způsobovat snížení krevního tlaku je třeba dbát opatrnosti, vzhledem k možnosti dalších hypotenzních účinků s reflexní tachykardií.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání cilostazolu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. <Léčivý přípravek obsahující cilostazol> nesmí být v těhotenství podáván (viz bod 4.3).

### Laktace

Ve studiích na zvířatech bylo hlášeno vylučování cilostazolu do mateřského mléka. Není známo, zda se cilostazol vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním škodlivým účinkům na novorozence kojeneho matkou léčenou přípravkem <léčivý přípravek obsahující cilostazol> se tento přípravek během kojení nemá podávat.

### Fertilita

Při studiích na zvířatech cilostazol neovlivňoval fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Cilostazol může způsobovat závrať a pacienti musí být upozorněni, že při řízení nebo obsluhování strojů je nutné zachovávat opatrnost.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických hodnoceních byly bolesti hlavy (> 30 %), průjem a abnormální stolice (po > 15%). Tyto nežádoucí účinky měly obvykle mírnou až střední intenzitu a někdy je zmírňovalo snížení dávky.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních a po uvedení na trh jsou shrnuty v níže uvedené tabulce.

Jejich četnosti jsou následující:

Velmi časté	( $\geq 1/10$ )
Časté	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
Méně časté	( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )
Vzácné	( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$ )
Velmi vzácné	( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Četnosti nežádoucích účinků pozorovaných po uvedení na trh jsou považovány za neznámé (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Ekchymóza
	Méně časté	Anémie
	Vzácné	Prodloužená doba krvácení, trombocytémie
	Není známo	Tendence ke krvácení, trombocytopenie, granulocytopenie, agranulocytóza, leukopenie, pancytopenie, aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Alergická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Edém (periferie, obličej), anorexie
	Méně časté	Hyperglykémie, diabetes mellitus
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Úzkost
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolesti hlavy
	Časté	Závrať
	Méně časté	Nespavost, abnormální sny
	Není známo	Paréza, hypestezie
Poruchy oka	Není známo	Konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Není známo	Tinitus

Srdeční poruchy	Časté	Palpitace, tachykardie, angina pectoris, arytmie, komorové extrasystoly
	Méně časté	Infarkt myokardu, fibrilace síní, městnavé srdeční selhání, supraventrikulární tachykardie, komorová tachykardie, synkopa
Cévní poruchy	Méně časté	Oční krvácení, epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu, nespecifikované krvácení, ortostatická hypotenze
	Není známo	Návaly horka, hypertenze, hypotenze, krvácení do mozku, plic, svalů, dýchacích cest, podkožní krvácení
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Rinitida, faryngitida
	Méně časté	Dušnost, pneumonie, kašel
	Není známo	Intersticiální pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, abnormální stolice
	Časté	Nevolnost a zvracení, dyspepsie, flatulence, bolesti břicha
	Méně časté	Gastritida
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida, abnormální funkce jater, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, svědění
	Není známo	Ekzém, kožní vyrážky, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Selhání ledvin, poškození ledvin
	Není známo	Hematurie, pollakisurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolesti na hrudníku, astenie
	Méně časté	Zimnice, nevolnost
	Není známo	Horečka, bolesti
Vyšetření	Není známo	Zvýšená koncentrace kyseliny močové, zvýšená koncentrace močoviny v krvi, zvýšená koncentrace kreatininu v krvi

Při podávání cilostazolu v kombinaci s jinými vasodilátory způsobujícími reflexní tachykardii, např. dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů, bylo pozorováno zvýšení četnosti palpitací a periferního edému.

Jediným nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby u  $\geq 3\%$  pacientů léčených cilostazolem, byly bolesti hlavy. Jinými častými příčinami přerušení léčby byly palpitace a průjem (oboje 1,1 %).

Podávání cilostazolu samotného může být spojeno s rizikem krvácení; toto riziko může být zvýšeno při podávání spolu s jakýmkoli jiným přípravkem s tímto potenciálem.

U pacientů, kteří mají diabetes, může být riziko nitroočního krvácení vyšší.

U pacientů starších 70 let bylo zjištěno zvýšení četnosti průjmu a palpitace.

#### 4.9 Předávkování

Informace o akutním předávkování u člověka jsou omezené. Mezi očekávané známky a příznaky patří závažné bolesti hlavy, průjem, tachykardie a možné srdeční arytmie.

Pacienty je nutno pozorovat a poskytnout jim podpůrnou léčbu. Žaludek je nutno vyprázdnit navozeným zvracením nebo výplachem žaludku.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, inhibitory agregace krevních destiček kromě heparinu.  
ATC kód: B01AC

Z údajů zjištěných v devíti placebem kontrolovaných studiích (při nichž byl 1 634 pacientům podáván cilostazol) bylo prokázáno, že cilostazol zlepšuje námahovou kapacitu posuzovanou podle změn parametrů při testech na treňažeru chůze, nazvaných Absolute Claudication Distance (ACD – absolutní klaudikační vzdálenost, neboli maximální vzdálenost, kterou pacient ujde) a Initial Claudication Distance (ICD – minimální klaudikační vzdálenost, neboli vzdálenost, kterou pacient ujde bez bolesti). Po 24 týdnech léčby cilostazolem v dávce 100 mg dvakrát denně se zvyšuje ACD průměrně o 60,4 až 129,1 metru, ICD se zvyšuje průměrně o 47,3 až 93,6 metru.

Metaanalýza založená na rozdílech vážených průměrů v devíti studiích ukázala, že při podávání cilostazolu v dávce 100 mg dvakrát denně došlo k signifikantnímu absolutnímu celkovému zlepšení maximální vzdálenosti, kterou pacient ujde (ACD) oproti výchozímu stavu, jež bylo o 42 m lepší než při užívání placeba. To odpovídá relativnímu zlepšení o 100 % většímu než u placeba. Tento účinek se zdál menší u pacientů, kteří měli diabetes, než u pacientů, kteří diabetes neměli.

Studie na zvířatech prokázaly, že cilostazol má vasodilatační účinky; bylo to prokázáno také v malých studiích u člověka, v nichž byl průtok krve v oblasti kotníku měřen pomocí cirkumferenční tenzometrické pletyzmografie. Cilostazol rovněž způsobuje inhibici proliferace buněk hladkého svalu potkanů a člověka *in vitro* a inhibici reakce uvolňování růstového faktoru odvozeného z krevních destiček a PF-4, které jsou obsaženy v krevních destičkách.

Studie u zvířat a u člověka (*in vivo* a *ex vivo*) prokázaly, že cilostazol způsobuje reverzibilní inhibici agregace destiček. Tato inhibice je účinná proti celé řadě agregancí (včetně smykového namáhání, kyseliny arachidonové, kolagenu, ADP a adrenalinu); u člověka inhibice trvá až 12 hodin, po ukončení podávání cilostazolu dojde k obnovení agregace do 48-96 hodin, bez rebound stavu s hyperagregabilitou. U pacientů užívajících <léčivý přípravek obsahující cilostazol> byly zkoumány



účinky na lipidy cirkulující v plazmě. Po 12 týdnech užívání 100 mg přípravku <léčivý přípravek obsahující cilostazol> dvakrát denně došlo v porovnání s placebem ke snížení hladiny triglyceridů o 0,33 mmol/l (15 %) a zvýšení hladiny HDL-cholesterolu o 0,10 mmol/l (10 %).

Dlouhodobé účinky přípravku cilostazol se zaměřením na mortalitu a bezpečnost byly vyhodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze IV. Celkem bylo léčeno cilostazolem nebo placebem po dobu až tří let 1 439 pacientů s intermitentní klaudikací bez srdečního selhání. Pokud se jedná o mortalitu, ve 36měsíční Kaplan-Meierově analýze pozorovaná četnost úmrtí při užívání hodnoceného přípravku s mediánem užívání 18 měsíců byla 5,6 % (95% interval spolehlivosti 2,8 až 8,4 %) pro užívání cilostazolu a 6,8 % (95% interval spolehlivosti 1,9 až 11,5 %) pro užívání placeba. Při dlouhodobé léčbě cilostazolem nevznikly obavy o bezpečnost přípravku.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při opakovaném podání dávek cilostazolu 100 mg dvakrát denně pacientům s onemocněním periferních tepen je dosaženo ustáleného stavu po 4 dnech.

$C_{max}$  cilostazolu a jeho hlavních metabolitů v krevním oběhu se zvyšuje se vzrůstajícími dávkami méně než při přímé úměře. AUC pro cilostazol a jeho metabolity se však zvyšuje přímo úměrně dávce.

Zdánlivý poločas eliminace cilostazolu je 10,5 hodiny. Existují dva hlavní metabolity, dehydrocilostazol a 4'-trans-hydroxycilostazol. Oba mají podobný zdánlivý poločas. Dehydrometabolit je 4-7krát účinnější antiagregans krevních destiček než výchozí sloučenina; 4'-trans-hydroxymetabolit má pětinouhou účinnost. Koncentrace dehydrometabolitu a 4'-trans-hydroxymetabolitu v krevní plazmě (měřené podle AUC) odpovídají přibližně 41 % a 12 % koncentrací cilostazolu.

Cilostazol je eliminován převážně metabolismem a následnou exkrecí metabolitů do moči. Hlavními izoenzymy, které se účastní jeho metabolismu, jsou cytochrom P-450 CYP3A4, v menším rozsahu cytochrom CYP2C19 a v ještě menším rozsahu CYP1A2.

Hlavní cestou eliminace je moč (74 %); zbytek se vylučuje do stolice. Do moči se nevyklučuje měřitelné množství nezměněného cilostazolu; méně než 2 % dávky se vylučuje jako metabolit dehydrocilostazol. Přibližně 30 % dávky se vylučuje do moči jako 4'-trans-hydroxymetabolit. Zbytek se vylučuje jako metabolity. Množství žádného z nich nepřevyšuje 5 % celkového vylučovaného množství.

95-98 % cilostazolu se váže na proteiny, zejména na albumin. Dehydrometabolit se váže na proteiny z 97,4 %, 4'-trans-hydroxymetabolit z 66 %.

Neexistuje žádný důkaz, že cilostazol působí jako induktor jaterních mikrozomálních enzymů.

Farmakokinetika cilostazolu a jeho metabolitů u zdravých subjektů ve věku 50-80 roků nebyla významně ovlivněna věkem ani pohlavím.

U subjektů s těžkým poškozením ledvin byla volná frakce cilostazolu o 27 % vyšší,  $C_{max}$  byla o 29 % nižší a AUC byla o 39 % nižší než u subjektů s normální funkcí ledvin.  $C_{max}$  dehydrometabolitu byla u subjektů s těžkým poškozením ledvin o 41 % nižší a AUC o 47 % nižší než u subjektů s normální funkcí ledvin.  $C_{max}$  4'-trans-hydroxycilostazolu byla u subjektů s těžkým poškozením ledvin o 173 % vyšší a AUC o 209 % vyšší. Léčivý přípravek nesmí být podáván pacientům, jejichž clearance kreatininu je < 25 ml/min (viz bod 4.3).

Nejsou k dispozici žádné údaje od pacientů se středně závažným až těžkým poškozením jater. Protože je cilostazol rozsáhle metabolizován jaterními enzymy, nesmí být u těchto pacientů používán (viz bod 4.3).



### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cilostazol a několik jeho metabolitů jsou inhibitory fosfodiesterázy III, které potlačují degradaci cyklického AMP, což vede ke zvýšení cAMP v různých tkáních, včetně krevních destiček a krevních cév. Stejně jako jiné látky s pozitivně inotropními a vasodilatačními účinky, také cilostazol způsoboval vznik kardiovaskulárních lézí u psů. Tyto léze nebyly pozorovány u potkanů ani u opic a jsou považovány za druhově specifické. Vyšetření intervalu QTc po podání cilostazolu či jeho metabolitů psům a opicím neprokázalo jeho prodloužení.

Ve studiích mutagenních účinků nebyly zjištěny mutace bakteriálních genů, opravy bakteriální DNA, mutace genů savčích buněk ani chromozomální aberace v myši kostní dřeni *in vivo*. V testech na buňkách vaječníků čínské křečka *in vitro* cilostazol způsoboval slabý, ale signifikantní nárůst četnosti chromozomálních aberací. Ve dvouletých studiích kancerogenního potenciálu u potkanů s perorálními dávkami (v potravě) do 500 mg/kg/den a u myši s perorálními dávkami do 1000 mg/kg/den nebyl pozorován neobvyklý výskyt nádorů.

U potkanů byly během těhotenství hmotnosti plodů sníženy. Navíc byl při vysokých dávkách u plodů zaznamenán zvýšený výskyt abnormalit zevnějšku, vnitřních orgánů a skeletu. Při nižších dávkách bylo pozorováno zpomalení osifikace. Expozice v pozdní graviditě vedla ke zvýšené četnosti předčasných porodů a nižší hmotnosti potomků. U králíků byla pozorována zvýšená četnost zpomalené osifikace hrudní kosti.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza, kalcium karmelosa, hypromelosa a magnesium- stearát.

[Doplní se na národní úrovni]

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

[Doplní se na národní úrovni]

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

[Doplní se na národní úrovni]

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

[Doplní se na národní úrovni]

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 a 168 tablet a nemocniční balení obsahující 70 (5 x 14) tablet v blistrech z PVC/hliníku.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

[Doplní se na národní úrovni]

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Doplní se na národní úrovni]

[Viz. Příloha I - doplní se na národní úrovni]

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[Doplní se na národní úrovni]

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[Doplní se na národní úrovni]

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

[Doplní se na národní úrovni]

## **OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek obsahující cilostazol (viz Příloha I) 50 mg tablety  
Léčivý přípravek obsahující cilostazol (viz Příloha I) 100 mg tablety

[Viz. Příloha I - doplní se na národní úrovni]

Cilostazolium

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje cilostazolium 50 mg.  
Jedna tableta obsahuje cilostazolium 100 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplní se na národní úrovni]

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 tablet  
28 tablet  
30 tablet  
50 tablet  
56 tablet  
100 tablet  
112 tablet  
168 tablet

[Doplní se na národní úrovni]

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro perorální použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí..

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

[Doplní se na národní úrovni]

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Doplní se na národní úrovni]

[Viz. Příloha I - doplní se na národní úrovni]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[Doplní se na národní úrovni]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

[Viz. Příloha I - doplní se na národní úrovni]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> 50 mg

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> 100 mg

[Doplní se na národní úrovni]

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Léčivý přípravek obsahující cilostazol 50 mg tablety

Léčivý přípravek obsahující cilostazol 100 mg tablety

[Viz. Příloha I - doplň se na národní úrovni]

Cilostazolium

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Doplň se na národní úrovni]

[Viz. Příloha I - doplň se na národní úrovni]

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**



## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Léčivý přípravek obsahující cilostazol (viz Příloha I) 50 mg tablety Léčivý přípravek obsahující cilostazol (viz Příloha I) 100 mg tablety Cilostazolium

[Viz. Příloha I - doplní se na národní úrovni]

#### Cilostazolium

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je <léčivý přípravek obsahující cilostazol> a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <léčivý přípravek obsahující cilostazol> užívat
3. Jak se <léčivý přípravek obsahující cilostazol> užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak <léčivý přípravek obsahující cilostazol> uchovávat
6. Další informace

#### **1. CO JE <LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK OBSAHUJÍCÍ CILOSTAZOL> A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> patří do skupiny léků nazývaných inhibitory fosfodiesterázy typu 3.

Má několik účinků, mezi které patří rozšíření některých krevních cév a snížení koagulačního účinku (shlukování) krevních elementů nazývaných krevní destičky v cévách.

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> Vám byl předepsán na „intermitentní klaudikace“. Intermitentní klaudikace je křečovitá bolest v dolních končetinách při chůzi, způsobená nedostatečným krevním zásobením dolních končetin. <Léčivý přípravek obsahující cilostazol> může prodloužit vzdálenost, kterou ujdete bez bolesti, neboť zlepšuje krevní oběh v dolních končetinách. Cilostazol se doporučuje pouze pacientům, u nichž po úpravě životního stylu (včetně skončení s kouřením a častějšího cvičení) a po dalších vhodných zásazích nedošlo k uspokojivému zlepšení příznaků onemocnění. Je důležité, abyste během užívání cilostazolu i nadále pokračovali v provedených úpravách svého životního stylu.

#### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE <LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK OBSAHUJÍCÍ CILOSTAZOL> UŽÍVAT**

**Neužívejte <léčivý přípravek obsahující cilostazol>**

- jestliže jste alergický(á) na cilostazol nebo na kteroukoli další složku léčivého přípravku obsahujícího cilostazol.
- jestliže máte srdeční selhání.
- jestliže máte v klidu přetrvávající bolest na hrudi nebo jste měl/a infarkt (srdeční záchvat) nebo jste se v posledních šesti měsících podrobili chirurgickému zákroku na srdci.

- jestliže jste někdy měl(a) nebo míváte poruchy vědomí způsobené onemocněním srdce nebo jakoukoli závažnější poruchou srdeční činnosti.
- jestliže je Vám známo, že máte onemocnění zvyšující riziko krvácení nebo výskytu podlitin, jako je například:
  - aktivní žaludeční vřed(y).
  - cévní mozková příhoda v posledních šesti měsících.
  - problémy s očima při diabetu.
  - jestliže nemáte správně kompenzovaný krevní tlak.
  - jestliže užíváte jak kyselinu acetylsalicylovou, tak i klopidogrel nebo jakoukoliv kombinaci dvou nebo více léků, které mohou zvýšit riziko krvácení [nejste-li si jisti, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka]
- jestliže máte vážné onemocnění ledvin nebo středně závažné či vážné onemocnění jater.
- v těhotenství.

**Při užívání přípravku <léčivý přípravek obsahující cilostazol> je zapotřebí zvláštní opatrnosti**

Než začnete užívat <léčivý přípravek obsahující cilostazol>, informujte svého lékaře:

- jestliže máte vážné problémy se srdcem nebo jakékoli problémy se srdeční činností.
- jestliže máte problémy s krevním tlakem.

Během léčby přípravkem <léčivý přípravek obsahující cilostazol> zajistěte, že

- Jestliže potřebujete podstoupit chirurgický zákrok, včetně extrakce zubů, informujte svého lékaře nebo zubního lékaře, že užíváte <léčivý přípravek obsahující cilostazol>.
- Jestliže se Vám snadno tvoří modřiny nebo snadno krvácíte, přestaňte užívat <léčivý přípravek obsahující cilostazol> a informujte svého lékaře.

**Další léčivé přípravky**

Než začnete užívat <léčivý přípravek obsahující cilostazol>, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), včetně léků dostupných mimo lékařský předpis.

Konkrétně informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky, které se obvykle používají k léčbě bolesti a/nebo zánětlivých onemocnění svalů nebo kloubů, nebo jestliže užíváte léky ke snížení srážlivosti krve. Mezi tyto léky patří:

- kyselina acetylsalicylová
- klopidogrel
- antikoagulační (např. warfarin, dabigatran, rivarixaban, apixaban nebo hepariny s nízkou molekulární hmotností).

Jestliže užíváte takové léky spolu s přípravkem <léčivý přípravek obsahující cilostazol>, Váš lékař Vám může provést některá běžná vyšetření krve.

Některé léky mohou při užívání spolu s přípravkem <léčivý přípravek obsahující cilostazol> ovlivňovat jeho účinek. Mohou zvyšovat nežádoucí účinky přípravku <léčivý přípravek obsahující cilostazol> nebo způsobit, že <léčivý přípravek obsahující cilostazol> bude méně účinný. <Léčivý přípravek obsahující cilostazol> může mít též vliv u jiných léků. Než začnete užívat <léčivý přípravek obsahující cilostazol>, informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- erytromycin, klarithromycin nebo rifampicin (antibiotika)
- ketokonazol (k léčbě plísňových infekcí)
- omeprazol (k léčbě překyselení žaludku)
- diltiazem (k léčbě vysokého krevního tlaku nebo bolesti na hrudníku)
- cisaprid (k léčbě poruch žaludku)
- lovastatin, simvastatin nebo atorvastatin (k léčbě vysoké hladiny cholesterolu v krvi)
- halofantrin (k léčbě malárie)
- pimozid (k léčbě duševních onemocnění)
- námelové deriváty (k léčbě migrény, např. ergotamin, dihydroergotamin)
- karbamazepin nebo fenytoin (k léčbě křečí)

- přípravky obsahující extrakt z třezalky tečkované (bylinné léky)

Jestliže si nejste jistý(á), zda to platí pro léky, které užíváte, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Než začnete užívat <léčivý přípravek obsahující cilostazol>, informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky na vysoký krevní tlak, protože <léčivý přípravek obsahující cilostazol> může způsobit další pokles krevního tlaku. Jestliže Váš krevní tlak příliš poklesne, může se Vám zrychlit srdeční tep. Mezi tyto léky patří:

- diuretika (např. hydrochlorothiazid, furosemid)
- blokátory kalciových kanálů (např. verapamil, amlodipin)
- ACE inhibitory (např. kaptopril, lisinopril)
- blokátory receptorů pro angiotenzin II (e.g., valsartan, kandesartan)
- beta-blokátory (např. labetalol, karvedilol);

*Užívání výše zmíněných léků spolu s přípravkem <léčivý přípravek obsahujícím cilostazol> pro Vás může být i nadále vhodné; Váš lékař rozhodne, která možnost se pro Vás hodí.*

#### <Léčivý přípravek obsahující cilostazol> s jídlem a pitím

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> tablety se užívá 30 minut před snídaní či večeří  
Tablety vždy zapíjejte malým množstvím vody.

#### Těhotenství a kojení

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> **NESMÍ** být v těhotenství podáván.

Podávání přípravku <léčivý přípravek obsahující cilostazol> kojícím matkám se **NEDOPORUČUJE**.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

#### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> může způsobovat závratě. Jestliže po užití přípravku <léčivý přípravek obsahující cilostazol> tablety máte závratě, **NEŘÍDTE** dopravní prostředky a nepoužívejte žádné nástroje či stroje. Informujte svého lékaře nebo lékárníka.

### 3. JAK SE <LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK OBSAHUJÍCÍ CILOSTAZOL> UŽÍVÁ

- Vždy užívejte <léčivý přípravek obsahující cilostazol> přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- Doporučená dávka přípravku je dvě 50 mg tablety dvakrát denně (ráno a večer). U starších lidí není potřeba tuto dávku měnit. Váš lékař vám však může předepsat nižší dávku, jestliže užíváte jiné léky, které mohou ovlivňovat účinek přípravku <léčivý přípravek obsahující cilostazol>.
- Doporučená dávka přípravku je jedna 100 mg tableta dvakrát denně (ráno a večer). U starších lidí není potřeba tuto dávku měnit. Váš lékař vám však může předepsat nižší dávku, jestliže užíváte jiné léky, které mohou mít účinek na <léčivý přípravek obsahující cilostazol>.
- <Léčivý přípravek obsahující cilostazol> tablety se užívá 30 minut před snídaní či večeří. Tablety vždy zapíjejte malým množstvím vody.

Někdy může být příznivý vliv užívání přípravku <léčivý přípravek obsahující cilostazol> pocíťován za 4-12 týdnů léčby. Váš lékař po 3 měsících léčby posoudí, zda došlo ke zlepšení a jestliže je účinek léčby nedostatečný, může Vám doporučit léčbu cilostazolem ukončit.

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> není vhodný pro podávání dětem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku <léčivý přípravek obsahujícího cilostazol>, než jste měl(a)

Jestliže jste z jakéhokoli důvodu užil(a) více tablet přípravku <léčivý přípravek obsahující cilostazol>, než jste měl(a), můžete mít známky a příznaky, jako jsou silné bolesti hlavy, průjem, pokles krevního tlaku a nepravidelnosti srdeční činnosti.

**Jestliže jste užil(a) více tablet, než je předepsaná dávka, ihned vyhledejte svého lékaře nebo místní nemocnici. Nezapomeňte s sebou vzít obal, aby bylo jasné, jaké léky jste užil(a).**

**Jestliže jste zapomněl(a) užít <léčivý přípravek obsahující cilostazol>**

*Jestliže jste vynechal(a) dávku, užijte následující dávku v obvyklou dobu a dále normálně pokračujte v užívání. NEZDVOJNÁSOBUJTE následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.*

**Jestliže jste přestal(a) užívat <léčivý přípravek obsahující cilostazol>**

Jestliže přestanete užívat <léčivý přípravek obsahující cilostazol>, bolest v dolních končetinách se může vrátit nebo zhoršit. Proto přestaňte užívat <léčivý přípravek obsahující cilostazol> pouze v případě, že si všimnete nežádoucích účinků, které vyžadují neodkladné lékařské ošetření (viz bod 4), nebo pokud Vám to doporučí lékař.

#### 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i <léčivý přípravek obsahující cilostazol> nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, můžete potřebovat neodkladné lékařské ošetření. Přestaňte užívat <léčivý přípravek obsahující cilostazol> a vyhledejte lékaře nebo pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice.

- mrtvice
- srdeční záchvat
- problémy se srdcem, které mohou způsobovat dušnost nebo otoky kotníků
- nepravidelný srdeční tep (nový výskyt nebo zhoršení)
- nápadné krvácení
- snadná tvorba modřin
- vážné onemocnění s výskytem puchýřů na kůži, v ústech, na očích a na genitáliích
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma, způsobené problémy s játry nebo s krví (žloutenka)

Také okamžitě informujte svého lékaře, jestliže máte horečku nebo Vás bolí v krku. Možná bude potřeba, aby Vám byly provedeny krevní testy a Váš lékař rozhodne o další léčbě.

**Byly hlášeny následující nežádoucí účinky přípravku <léčivý přípravek obsahujícího cilostazol>. V následujících případech informujte co nejdříve svého lékaře:**

**Velmi časté nežádoucí účinky (u více než 1 pacienta z 10)**

- bolest hlavy
- abnormální stolice
- průjem

**Časté nežádoucí účinky (u méně než 1 pacienta z 10, ale více než 1 pacienta ze 100)**

- rychlý srdeční tep
- bušení srdce (palpitace)
- bolesti na hrudníku
- závratě
- bolest v krku
- rýma (rinitida)
- bolesti břicha
- břišní potíže (zažívací potíže)

- nevolnost (pocit nucení ke zvracení či zvracení)
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nadměrné říhání či plynatost (větry)
- otok kotníků, nohou nebo obličeje
- vyrážka nebo změny vzhledu kůže
- svědění kůže
- krvácivé skvrny na kůži
- celková slabost

**Méně časté nežádoucí účinky** (u méně než 1 pacienta z 100, ale více než 1 pacienta z 1 000)

- infarkt (srdeční záchvat)
- nepravidelný srdeční tep (nový výskyt nebo zhoršení)
- problémy se srdcem, které mohou způsobovat dušnost nebo otoky kotníků
- zánět plic
- kašel
- zimnice
- neočekávané krvácení
- tendence ke krvácení (např. do žaludku, očí, svalů, z nosu, krev ve slinách nebo moči)
- pokles počtu erytrocytů v krvi
- závrať po postavení
- omdlávání
- úzkost
- potíže se spánkem
- neobvyklé sny
- alergická reakce
- bolesti
- diabetes a zvýšení hladiny cukru v krvi
- bolesti žaludku (gastritida)
- nevolnost

U pacientů, kteří mají diabetes, může být riziko krvácení do očí vyšší.

**Vzácné nežádoucí účinky** (u méně než 1 pacienta z 1 000, ale více než 1 pacienta z 10 000)

- tendence k delšímu krvácení než obvykle
- zvýšení počtu krevních destiček v krvi
- problémy s ledvinami

**Během užívání přípravku <léčivý přípravek obsahující cilostazol> byly hlášeny následující nežádoucí účinky, není však známo, jak často se vyskytují:**

- změny krevního tlaku
- pokles počtu erytrocytů, bílých krvinek a krevních destiček v krvi
- dechové obtíže
- pohybové potíže
- horečka
- návaly horka
- ekzém a jiné kožní vyrážky
- snížená citlivost kůže
- slzení nebo výtok z očí (konjunktivitida)
- zvonění v uších (tinnitus)
- problémy s játry včetně hepatitidy
- změny moči

**Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.**

## **5. JAK <LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK OBSAHUJÍCÍ CILOSTAZOL> UCHOVÁVAT**

Uchovávejte <léčivý přípravek obsahující cilostazol> mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte <léčivý přípravek obsahující cilostazol> po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

[Doplní se na národní úrovni]

## **6. DALŠÍ INFORMACE**

**Co <léčivý přípravek obsahující cilostazol> obsahuje**

- Léčivou látkou je cilostazol. Jedna tableta obsahuje 50 mg cilostazolu.
- Léčivou látkou je cilostazol. Jedna tableta obsahuje 100 mg cilostazolu.
- Dalšími složkami jsou kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, kalcium karmelosa, hypromelosa a magnesium- stearát.

[Doplní se na národní úrovni]

**Jak <léčivý přípravek obsahující cilostazol> vypadá a co obsahuje toto balení**

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> 50 mg tableta je bílá kulatá tableta s plochým povrchem, s vytlačeným „OG31“ na jedné straně.

<Léčivý přípravek obsahující cilostazol> 100 mg tableta je bílá kulatá tableta s plochým povrchem, s vytlačeným „OG30“ na jedné straně.

Lék je dodáván v baleních obsahujících 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 nebo 168 tablet nebo v nemocničních baleních obsahujících 70 (5x14) tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

[Doplní se na národní úrovni]

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

[Doplní se na národní úrovni]

[Viz. Příloha I - doplní se na národní úrovni]

**Tento lék je registrován ve členských zemích EEA pod následujícími názvy:**

Francie	< Médicament contenant du cilostazol > 50 mg comprimé
Německo	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 50 mg Tabletten
Itálie	< Medicinale contenente cilostazolo > 50 mg compresse
Španělsko	< Medicamento que contiene cilostazol > 50 mg comprimidos
Švédsko	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 50 mg tabletter

Velká Británie	< Cilostazol-containing medicinal product > 50 mg tablets
Francie	< Médicament contenant du cilostazol > 100 mg comprimé
Německo	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 100 mg Tabletten
Itálie	< Medicinale contenente cilostazolo > 100 mg compresse
Španělsko	< Medicamento que contiene cilostazol > 100 mg comprimidos
Švédsko	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 100 mg tabletter
Velká Británie	< Cilostazol-containing medicinal product > 100 mg tablets

[Viz. Příloha I - doplní se na národní úrovni]

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.**

[Doplní se na národní úrovni]



**Příloha IV**  
**Podmínky registrace**

## Podmínky registrace

Příslušné vnitrostátní orgány členského státu (členských států) nebo referenčního státu (referenčních států) zajistí, aby držitel (držitelé) rozhodnutí o registraci splnil (splnili) tyto podmínky:

Držitelé rozhodnutí o registraci předloží plán řízení rizik v EU pro uvedené přípravky v souladu se správnou vigilační praxí v EU, který bude zahrnovat tato opatření:

- Zkrácení cyklu pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) z 3letého na 6měsíční interval až do roku 2016. Společně se zprávami PSUR, které budou předkládány jednou za 6 měsíců, budou předkládány také zprávy o bezpečnosti zaměřené na kardiiovaskulární nežádoucí příhody, hemoragické nežádoucí příhody a použití mimo schválené indikace.

První termín pro uzávěrku údajů (DLP) = 30. srpna 2013

- Provedení studie používání léčiva za účelem popisu charakteristik nových uživatelů cilostazolu a trvání používání cilostazolu i vzorců ukončení užívání léčiva. Studie bude mít také za cíl kvantifikovat použití mimo schválené indikace, popsat vzorce dávkování a identifikovat lékařskou specializaci lékařů předepisujících cilostazol.

Lhůta pro předložení závěrečné zprávy ze studie: 30. června 2014

- Držitel rozhodnutí o registraci by měl provést studii používání léčiva za účelem vyhodnocení účinnosti zavedených opatření k minimalizaci rizik z hlediska snížení použití léčiva mimo schválené indikace a dodržování pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku předepisujícími lékaři.

Lhůta pro předložení závěrečných zpráv ze studií: 31. prosince 2016