

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİLNORM 100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Silostazol 100 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli, yuvarlak ve bir yüzü çentikli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SİLNORM;

- İstirahat ağrısı ve periferik doku nekrozu bulgusu olmayan aralıklı klodikasyon (Fontaine sınıflaması evre II periferik arter hastalığı) hastalarında maksimum ve ağrısız yürüme mesafesini artırmada, yaşam şekli değişiklikleri (sigarayı bırakma, yardımcı egzersiz programları) ve diğer uygun tedavilerin semptomlarda yeterli düzelme sağlamadığı durumda ikinci seçenek olarak,
- Kronik arteryel oklüzyonda istirahat ağrısı olan ve revaskülarizasyon yapılamayan hastaların semptomatik tedavisinde,
- Diğer geleneksel ilaçların yetersiz kaldığı veya kullanılamayacağı kardiyojenik serebral embolizm hariç tekrarlayan serebral inmede endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde önerilen doz günde 2 kez alınan 100 mg SİLNORM tablettir.

Günlük dozlar kahvaltı ve akşam yemeğinden yarım saat önce alınmalıdır.

Silostazolün yemeklerle birlikte alınması silostazol maksimum plazma konsantrasyonunu (C_{maks}) artırır. Bunun sonucunda advers etki görülme sıklığı artabilir.

Silostazol tedavisi aralıklı klodikasyon tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalıdır. Hekim tedaviye başladıktan 3 ay sonra hastayı tekrar değerlendirmeli, semptomlarda düzelme olmamışsa ya da tedaviye yanıt yetersiz ise tedaviyi sonlandırmayı düşünmelidir.

Silostazol tedavisi alan hastalar, kardiyovasküler olay riskini azaltmak için yaşam şekli değişikliklerini (sigarayı bırakma, yardımcı egzersiz programları) ve farmakolojik tedavilerini (lipid düşürücü ve antiplatelet tedaviler) sürdürmelidirler. Silostazol bu tedavilerin yerine konan bir tedavi değildir.

Bazı makrolidler, azol antifungaller, proteaz inhibitörleri gibi CYP3A4'ü güçlü bir şekilde baskılayan ilaçlar veya omeprazol gibi güçlü CYP2C19 baskılayıcı ilaçlarla tedavi gören hastalarda silostazol dozunu düşürerek günde iki kez 50 mg kullanım önerilmektedir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatin klerensi >25 ml/dk olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatin klerensi ≤25 ml/dk olan hastalarda ise silostazol kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Orta ve ileri düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır. Silostazol yaygın bir şekilde karaciğer enzimleri tarafından metabolize edildiğinden orta ve ileri düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkililik ve güvenilirlik çocuklarda değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için özel bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

SİLNORM;

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatin klerensi ≤ 25 ml/dk)
- Orta ve ileri düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Konjestif kalp yetmezliği
- Gebelik

- Kanama eğilimi olan hastalarda (aktif ülser, son 6 ayda geçirilmiş hemorajik, ilerleyici diyabetik retinopati, kontrol altında olmayan hipertansiyon)
- Ventriküler taşikardi öyküsü, yeterli tedavi edilmemiş ventriküler fibrilasyon veya multifokal ventriküler ektopik atım ve uzamış QT mesafesi
- Ciddi taşiaritmi öyküsü
- İki veya daha fazla antiplatelet/antikoagülan ilaç kullanımı (asetilsalisilik asit, klopidogrel, heparin, varfarin, asenokumarol, dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban)
- Kararsız angina, son 6 ay içinde geçirilmiş miyokart enfarktüsü veya son 6 ay içinde yapılmış koroner girişim

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Silostazol tedavisinin uygunluğu revaskülarizasyon gibi tedavi seçenekleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Silostazol, etki mekanizması nedeniyle, taşikardi, çarpıntı, taşiaritmi ve/veya hipotansiyonu tetikleyebilir. Silostazol ile kalp atım sayısı yaklaşık olarak 5-7 vuru/dakika artabilir, riskli hastalarda bu artış angina pectorisi tetikleyebilir.

Kararlı anginası olan hastalar gibi, artmış kalp atım sayısının ciddi kardiyak olay riski oluşturabileceği hastalar silostazol tedavisi sırasında yakından izlenmelidir. Silostazolün kararlı anginası olanlarda, son 6 ayda miyokart enfarktüsü geçirmiş veya koroner girişim yapılmış olanlarda, bilinen ciddi taşiaritmi öyküsü olanlarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Atriyal veya ventriküler ektopisi olan hastalara, atriyal fibrilasyon veya atriyal flateri olan hastalara silostazol tedavisi başlanırken dikkatli olunmalıdır.

Ventriküler septumu sigmoid biçiminde olan hastaların sol ventrikül çıkış yolunda tıkanmalar raporlanmıştır. Özellikle yaşlı hastalar gibi risk altında olan hastalarda silostazol dikkatli kullanılmalıdır. SİLNORM tedavisi başladıktan sonra sistolik üfürüm veya kardiyak semptomlar gelişimi açısından hasta ekokardiyogram veya ilave testler ile izlenmelidir.

Hastalar SİLNORM tedavisi alırken herhangi bir kanama veya vücudun herhangi bir yerinde kolayca morarma olduğunda bunu bildirmeleri yönünde uyarılmalıdır. Retinal kanama durumunda SİLNORM tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Silostazolün trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisi nedeniyle cerrahi ile birlikte kullanımı kanama riskinde bir artışa neden olabilir (diş çekilmesi gibi minör bir cerrahi işlemde bile). Eğer hasta elektif bir cerrahiye gidecek ve antiplatelet etki gerekli değilse, silostazol cerrahiden 5 gün önce kesilmelidir.

Seyrek veya çok seyrek olarak trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, pansitopeni ve aplastik anemi gibi hematolojik anormallikler bildirilmiştir. Silostazol kesildiğinde hastaların hemen hemen tümü iyileşmiştir. Bununla beraber bazı pansitopeni ve aplastik anemi vakaları ölümcül sonuçlara sahiptir.

Hastalar SİLNORM tedavisi alırken herhangi bir kanama veya vücudun herhangi bir yerinde kolayca morarma olduğunda, bu durumu bildirmeleri dışında kan diskrazisinin erken belirtileri olan ateş ve boğaz ağrısını da bildirmeleri yönünde uyarılmalıdır. Eğer enfeksiyondan şüpheleniliyorsa veya kan diskrazisinin başka belirtileri bulunuyorsa tam kan sayımı yapılmalıdır. Eğer hematolojik bozukluğa ilişkin klinik veya laboratuvar kanıtı varsa SİLNORM hemen kesilmelidir.

SİLNORM'un CYP3A4 veya CYP2C19 inhibitörleri ile birlikte uygulanması durumunda silostazol plazma düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Bu gibi durumlarda silostazol 50 mg, günde iki kez kullanım önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

SİLNORM'u kan basıncını düşürücü ilaçlarla birlikte vermek gerektiğinde hipotansif etkinin artabileceği ve refleks taşikardi görülebileceği göz önünde bulundurularak dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

SİLNORM'u diğer trombosit agregasyonu inhibisyonu yapan ilaçlarla birlikte vermek gerektiğinde dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Trombosit agregasyon inhibitörleri

Silostazol antiplatelet etkinliği olan bir fosfodiesteraz (PDE) III inhibitörüdür. Sağlıklı kişilerde yapılan bir klinik çalışmada 5 gün boyunca günde 2 kere verilen 150 mg silostazol kanama zamanında uzamaya neden olmamıştır.

Asetilsalisilik asit (ASA)

Silostazol ve asetilsalisilik asidin birlikte verildiği kısa dönem (4 gün veya daha kısa) içerisinde asetilsalisilik asidin tek başına verildiği zamankine göre ADP ile uyarılmış *ex vivo* trombosit agregasyonu inhibisyonunda %23 ile %25 arası artış görülmüştür.

Plasebo ve eşdeğer doz asetilsalisilik asit alanlarla karşılaştırıldığında silostazol ve asetilsalisilik asit kullananlarda hemorajik advers etkilerde artış eğilimi gözlenmemiştir.

Klopidogrel ve diğer antiplatelet ilaçlar

Silostazol ile klopidogrelin birlikte uygulanması platelet düzeylerinde, protrombin zamanında (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır. Çalışmaya alınan sağlıklı bireylere klopidogrel verilmesi kanama zamanlarını uzatırken silostazol eklenmesi kanama zamanında ek bir uzamaya neden olmamıştır. Silostazolü platelet agregasyonu yapan herhangi bir ilaçla birlikte verirken dikkatli olunmalıdır. Kanama zamanı belli aralıklarla takip edilmelidir. Çoklu antiplatelet tedavi alan hastalarda daha dikkatli olunmalıdır. İki veya daha fazla antiplatelet/antikoagülan ilaç kullanmakta olan hastalarda silostazol kullanımını kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

CASTLE çalışmasında klopidogrel, ASA ve silostazol ile birlikte kullanımında yüksek oranda kanama gözlenmiştir.

Varfarin benzeri oral antikoagülanlar

Silostazol, tek doz bir klinik çalışmada varfarin metabolizmasını baskılamamış, koagülasyon parametrelerini (PT, aPTT ve kanama zamanı) etkilememiştir. Bununla birlikte silostazolü antikoagülan ilaçlarla birlikte alan hastalarda dikkatli olunmalı ve kanama riskini azaltmak için sık monitörizasyon uygulanmalıdır. İki veya daha fazla antiplatelet/ antikoagülan ilaç kullanmakta olan hastalarda silostazol kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Sitokrom P450 enzim inhibitörleri

Silostazol, başta CYP3A4 ve CYP2C19 ve daha az olarak da CYP1A2 olmak üzere yaygın bir şekilde karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. Trombosit agregasyonuna inhibitör etkisi silostazolün 4-7 katı olan dehidro metaboliti esas olarak CYP3A4 enzimi tarafından oluşturulmaktadır. İnhibitör etkisi silostazolün beşte biri kadar olan trans-hidroksi metaboliti CYP2C19 enzimi tarafından oluşturulmaktadır. Bu nedenle CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlar (bazı makrolidler, azol antifungaller ve proteaz inhibitörleri) veya CYP2C19 inhibitörleri (proton pompa inhibitörleri) toplam farmakolojik aktiviteyi artırırlar ve bu nedenle silostazolün istenmeyen etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilirler. Güçlü CYP3A4 veya CYP2C19 inhibitörleri kullanmakta olan hastalarda önerilen doz günde iki kez olmak üzere 50 mg silostazoldür (Bkz. Bölüm 4.2).

Silostazolün eritromisin (bir CYP3A4 inhibitörüdür) ile birlikte uygulanması, silostazolün Eğri Altı Alan (EAA) değerlerini %72, dehidro metabolitinin EAA değerini %6 4-trans-hidroksi metabolitinin EAA değerini ise %119 artırmıştır. Tüm bu EAA değerleri göz önüne alındığında, eritromisin ile birlikte kullanıldığında silostazolün farmakolojik aktivitesi %34 artar. Bu veriye bakarak eritromisin ve benzeri ilaçlarla (klaritromisin, vb) ile birlikte kullanıldığında önerilen doz günde 2 kez kullanılan 50 mg silostazoldür.

Ketokonazol (bir CYP3A4 inhibitörü) ve silostazolün birlikte uygulanması ile silostazol EAA değeri %117 artmış, dehidro metabolitinin EAA değeri ise %15 azalmıştır, 4-trans-hidroksi metabolitinde %87'lik bir artış görülmüştür. Tüm bu EAA değerleri göz önüne alındığında, ketokonazol ile birlikte kullanıldığında silostazolün farmakolojik aktivitesi %35 artar. Bu veriye bakarak ketokonazol ve benzeri ilaçlarla (itrakonazol, vb) ile birlikte kullanıldığında önerilen doz günde 2 kez kullanılan 50 mg silostazoldür.

Silostazol ve diltiazem (CYP3A4'ün zayıf bir inhibitörü) ile birlikte verildiğinde silostazol EAA değeri %44 artmıştır. Beraber uygulama dehidro metabolitini %4 artırırken 4 transhidroksi metabolitinde %43'lük bir artış görülmüştür.

Tüm bu EAA değerleri göz önüne alındığında, diltiazem ile birlikte kullanıldığında silostazolün farmakolojik aktivitesi %19 artar. Bu veriye bakıldığında doz ayarlamasına gerek yoktur.

Tek doz 100 mg silostazolün 240 ml greyfurt suyu (intestinal CYP3A4'ün bir inhibitörü) ile birlikte uygulanması durumunda silostazolün farmakokinetiğinde anlamlı bir etki oluşmamıştır.

Bu veriye bakıldığında doz ayarlamasına gerek yoktur. Daha yüksek miktarda greyfurt suyu ile birlikte kullanıldığında silostazol kliniğini etkileme riski halen geçerlidir.

Silostazol, omeprazol (bir CYP2C19 inhibitörü) ile birlikte uygulandığında, silostazol EAA değeri %22, dehidro metabolitinin EAA değeri ise %68 artmış, 4-trans-hidroksi metabolitinde %36'lık bir azalma görülmüştür. Tüm bunların sonucu ise silostazolün farmakolojik etkisindeki %47'lik artış olmuştur. Bu veriye bakarak omeprazol ile birlikte kullanıldığında önerilen doz günde 2 kez kullanılan 50 mg silostazoldür.

Sitokrom P450 enzim substratları

Silostazolün, lovastatin (CYP3A4'ün duyarlı substratı) ve onun β -hidroksi asidinin EAA değerini %70 oranında arttırdığı gösterilmiştir. Silostazolü, terapötik indeksi dar CYP3A4 substratları (sisaprid, halofantrin, pimozid ve ergo deriveleri gibi) ile birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. CYP3A4 ile metabolize olan simvastatin, atorvastatin ve lovastatin gibi statinlerle birlikte uygulanırken verilirken dikkatli olunmalıdır.

Sitokrom P450 enzim indükleyicileri

CYP3A4 ve CYP2C19 indükleyicilerinin (karbamazepin, fenitoin, rifampisin ve St. John's wort gibi) silostazol farmakokinetiği üzerine etkileri değerlendirilmemiştir. Teorik olarak antiplatelet etkinin etkilenmesi muhtemeldir, bu nedenle silostazolü, CYP3A4 ve CYP2C19 indükleyicileri ile birlikte kullanırken antiplatelet etki izlenmelidir.

Klinik çalışmalarda sigara içimi (CYP1A2'yi indükler) ile silostazol plazma konsantrasyonu %18 azalmıştır.

Diğer olası etkileşimler

Silostazolü kan basıncını düşürme potansiyeli olan ilaçlarla beraber kullanırken, artan hipotansif etkinin neden olabileceği refleks taşikardi etkisi düşünülerek dikkatli olunmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda özel bir önlem ya da kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

SİL NORM, hamilelerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Silostazolün hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Hayvan çalışmaları gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olabileceğini göstermektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmalarında silostazolün süte geçtiği gösterilmiştir. İnsan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yeni doğana olası zararlarından dolayı emziren kadınlarda SİLNORM kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Üreme yeteneği ve fertilite üzerine silostazolün etkisi olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda fertiliteyi etkilemediği gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SİLNORM baş dönmesine neden olabileceğinden, hastalar araç ve makine kullanımı sırasında dikkatli olmaları için uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda en çok raporlanan advers reaksiyonlar; baş ağrısı (>%30'da), diyare ve anormal feçesdir (her biri>%15'te). Bu reaksiyonlar genellikle düşük-orta derecededir ve bazen doz azaltılması ile giderilmektedirler.

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası raporlanan istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Pazarlama sonrası raporlanan istenmeyen etkilerin sıklığı "bilinmiyor" olarak sınıflanmaktadır (eldeki verilerle saptanamamaktadır).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Ekimoz
Yaygın olmayan : Anemi
Seyrek : Kanama zamanında uzama, trombositemi
Bilinmiyor : Kanamaya eğilim, trombositopeni, granülositopeni, agranülositoz, lökopeni, pansitopeni, aplastik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Ödem (yüz ve periferik), anoreksi
Yaygın olmayan : Hiperglisemi, diabetes mellitus

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın	: Baş ağrısı
Yaygın	: Baş dönmesi
Yaygın olmayan	: Uykusuzluk, anormal rüyalar
Bilinmiyor	: Hipoestezi, parestezi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor	: Konjunktivit
------------	----------------

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor	: Tinnitus
------------	------------

Kardiyak hastalıklar

Yaygın	: Palpitasyon, taşikardi, angina pectoris, aritmi, ventriküler ekstrasistol
Yaygın olmayan	: Miyokard infarktüsü, atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, senkop

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan	: Gözde kanama, epistaksis, gastrointestinal hemoraji, spesifiye edilemeyen hemoraji, ortostatik hiptansiyon
Bilinmiyor	: Sıcak basması, hipertansiyon, hipotansiyon, serebral hemoraji, pulmoner hemoraji, kas hemorajisi, solunum yolu hemorajisi, deri altı hemorajisi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın	: Rinit, farenjit
Yaygın olmayan	: Dispne, pnömoni, öksürük
Bilinmiyor	: İnterstisyel pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın	: Diyare, anormal feçes
Yaygın	: Bulantı, kusma, hazımsızlık, gaz, karın ağrısı
Yaygın olmayan	: Gastrit

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor	: Hepatit, hepatik fonksiyon bozukluğu, sarılık
------------	---

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın	: Döküntü, kaşıntı
Bilinmiyor	: Egzema, deri döküntüsü, Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan	: Miyalji
----------------	-----------

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek : Böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu
Bilinmiyor : Hematüri, pollaküri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Göğüs ağrısı, asteni
Yaygın olmayan : Üşüme, kırıklık
Bilinmiyor : Ateş, ağrı

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Ürik asit düzeyinde yükselme, kan üre düzeyinde artma, kan kreatinin düzeyinde yükselme

Silostazol, refleks taşikardi yapan bir vazodilatör ile beraber verildiğinde (örneğin; dihidropiridin grubu bir kalsiyum kanal blokleri gibi) periferik ödem ve çarpıntı sıklığında artış gözlenmiştir.

Hastalarda silostazolü %3 ve üzerinde kesmeyi gerektiren tek yan etki baş ağrısıdır. İlacın kesilmesini gerektiren diğer sık nedenler ise çarpıntı ve diyaredir (%1,1).

Silostazol kanama riskini arttırabilir, bu risk benzer etkiye sahip diğer ilaçlarla kombine edildiğinde artabilir.

Göz içi kanama riski diyabetik hastalarda daha fazla olabilir.

Diyare ve çarpıntı görülme sıklığı 70 yaş üzeri hastalarda artmaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda silostazolün doz aşımı ile ilgili veri kısıtlıdır. Akut doz aşımında belirti ve bulguların ciddi baş ağrısı, diyare, taşikardi ve olası kardiyak aritmiler olması beklenebilir.

Hasta dikkatle izlenmeli ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Mideyi boşaltmak için kusturmak ve gastrik lavaj uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Antitrombotik İlaçlar, Platelet agregasyon inhibitörleri (heparin hariç)

ATC kodu: B01AC23

Plasebo kontrollü 9 klinik çalışmadan (1.634 hasta silostazol kullanmıştır) elde edilen verilere göre silostazolün, mutlak kladikasyon mesafesini ve kladikasyon başlangıç mesafesini arttırarak hastaların egzersiz kapasitelerini iyileştirdiğini yürüme bandı testiyle gösterilmiştir. Günde iki kere verilen 100 mg silostazol ile 24 haftalık tedaviyi takiben mutlak kladikasyon mesafesinde 60,4- 129,1 metre, başlangıç kladikasyon mesafesinde ise 47,4 - 93,6 metre aralığında değişen artışlar elde edilmiştir.

9 çalışmanın meta-analizine göre plaseboyla karşılaştırıldığında, günde iki kere kullanılan 100 mg silostazol ile başlangıca göre maksimum yürüme mesafesinde plasebo ile elde edilenin üzerine 42 metrelik anlamlı bir gelişme daha elde edildiği gösterilmiştir. Bu plasebonun üzerine %100 göreceli bir artış anlamına gelmektedir. Bu etki diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre daha azdır.

Silostazolün vazodilatör etkileri deney hayvanlarında yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Aynı etki, ayak bileği kan akımının pletismograf ile ölçüldüğü küçük çaplı insan çalışmalarında da değerlendirilmiştir. Silostazol, sıçanlarda düz kas hücre proliferasyonunu ve *in vitro* olarak insan düz kas hücrelerini, trombosit kaynaklı büyüme faktörünün ve insan trombositlerinde trombosit-kaynaklı büyüme faktörü ile PF-4'ün trombosit salıverme reaksiyonunu inhibe etmiştir.

Hayvan ve insan çalışmaları (*in vivo* ve *ex vivo*) silostazolün platelet agregasyonunu geri dönüşümlü olarak inhibe ettiğini göstermiştir. İnhibisyon farklı agreganlara karşı (*shear stres*, araşidonik asit, kollajen, ADP ve adrenalin gibi) etkili olmuştur; insanda inhibisyon 12 saate kadar sürmekte ve silostazol kesildiğinde agregasyon etkisinin geriye dönmesi rebound hiperagregasyon olmadan 48- 96 saatte gerçekleşmektedir. Silostazol kullanan hastalarda dolaşan plazma lipidlerine etkisi de değerlendirilmiştir. 12 haftalık kullanımdan sonra plasebo ile karşılaştırıldığında günde iki kere kullanılan 100 mg silostazol trigliserit düzeylerinde %15 azalma, HDL kolesterol düzeylerinde ise %10 artış sağlamıştır.

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir Faz IV çalışma, silostazolün uzun dönem etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür, çalışma mortalite ve güvenlilik üzerine odaklanmıştır. Kalp yetmezliği bulunmayan, aralıklı kladikasyonlu 1.439 hasta 3 yıla yakın bir süreyle silostazol veya plasebo kullanmışlardır. Mortalite açısından değerlendirildiğinde, ölüm için gözlenen 36 aylık Kaplan-Meier olay oranı, ortalama 18 ay çalışma ilacı kullanımı durumunda, silostazol ile %5,6 (%95 güven aralığı, %2,8 ila %8,4) ve plasebo ile %6,8 (%95 güven aralığı, %1,9- %11,5). Silostazolün uzun dönem kullanımı güvenlilik ile ilgili herhangi bir sıkıntı yaratmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Silostazol oral yoldan alımı takiben gastrointestinal sistemden emilir. Yağlı yiyecekler emilimi artırır; doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) yaklaşık %90, EAA ise yaklaşık %25 artar.

Dağılım:

Çoklu doz olarak günde iki kere kullanılan 100 mg silostazol, periferik damar hastalığı bulunan hastalarda 4 günde kararlı duruma ulaşır. Silostazol ve dolaşımdaki birincil metabolitlerinin C_{maks} değerleri artan doza bağlı olarak orantısız düzeyden daha az bir şekilde yükselir. Ancak silostazol ve metabolitleri için EAA yaklaşık olarak dozla orantısız bir şekilde artmaktadır. Silostazol %95-98 oranında başta albümin olmak üzere proteinlere bağlanır. Dehidro metaboliti ve 4-trans-hidroksi metaboliti sırasıyla %97,4 ve %66 oranında proteine bağlanırlar.

Böbrek yetmezliği olanlar, böbrek fonksiyonları normal olanlarla karşılaştırıldığında serbest silostazol oranı %27 daha fazla, C_{maks} ve EAA değerleri ise sırasıyla %29 ve %39 daha azdır. Dehidro metabolitinin C_{maks} ve EAA değerleri, böbrek yetmezliği olanlarda, böbrek fonksiyonları normal olanlara göre sırasıyla %41 ve %47 daha düşüktür. 4-trans-hidroksi metabolitinin C_{maks} ve EAA değerleri, böbrek yetmezliği olanlarda, böbrek fonksiyonları normal olanlara göre %173 ve %209 daha yüksektir. İlaç kreatin klerensi 25 ml/dk altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Biyotransformasyon:

Silostazolün iki metaboliti vardır; dehidro-silostazol ve 4-trans-hidroksi-silostazol, her ikisi de benzer yarılanma ömürlerine sahiptir. Dehidro metaboliti, ana moleküle göre 4-7 kat daha fazla antiagregan etki göstermekteyken, 4-trans-hidroksi metaboliti ise 1/5'i kadar antiagregan etkiye sahiptir. Dehidro-silostazol ve 4-trans-hidroksi-silostazol metabolitlerinin plazma konsantrasyonları (EAA ile ölçüldüğünde) silostazol konsantrasyonunun yaklaşık %41 ve %12'sini oluşturmaktadır. Metabolize olma sürecine katılan birincil izoenzimler sitokrom P-450 CYP3A4, daha az olarak CYP2C19, daha da az olarak CYP1A2'dir.

Silostazolün karaciğerde mikrozomal enzimleri indüklediğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Orta ve ciddi karaciğer bozukluğu olanlarda veri olmadığı için ve silostazol yaygın bir şekilde karaciğer enzimleri ile metabolize edildiği için bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Eliminasyon:

Silostazolün eliminasyon yarılanma ömrü 10,5 saattir. Eliminasyon büyük çoğunlukla metabolizasyon ve bunu takip eden metabolitlerin üriner atılımıyla olmaktadır. Eliminasyonun temel yolu üriner atılımdır (%74), kalanlar ise feçes ile atılmaktadır. Değişmeden idrar yoluyla atılan silostazol ölçülebilir miktarda değildir. Dozun %2'den daha azı dehidro-silostazol metaboliti olarak atılmaktadır. İdrarla atılımın yaklaşık %30'u 4-trans-hidroksi metaboliti şeklindedir. Kalan kısımlar ise metabolit olarak atılmakta, hiçbiri toplam atılımın %5'ini aşmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Silostazol ve metabolitlerinin farmakokinetikleri, 50-80 yaş aralığındaki sağlıklı kişilerde yaştan ve cinsiyetten belirgin olarak etkilenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Silostazol ve metabolitleri cAMP yıkılmasını baskılayan fosfodiesteraz III enziminin inhibitörleridir. Bunun sonucu olarak cAMP, plateletleri ve kan damarlarını da kapsayan birçok dokuda artmaktadır. Diğer pozitif inotropik ve vazodilatör ajanlarda olduğu gibi silostazol köpeklerde kardiyovasküler lezyonlar oluşturmuştur. Sıçanlarda ve maymunlarda gözlenmeyen bu lezyonlardan bazılarının türe özgü olduğuna karar verilmiştir. Silostazol veya metabolitlerinin uygulandığı köpek ve maymunlarda QT mesafesinde uzama görülmemiştir.

Mutajenisite çalışmaları, bakteriyel gen mutasyonu, bakteriyel DNA onarımı, memeli hücre gen mutasyonu ve *in vivo* fare kemik iliği kromozomal aberasyonu negatiftir. Çin hamster over hücrelerinde silostazol ile *in vitro* testlerde kromozom aberasyon sıklığında zayıf ama belirgin bir artış görülmüştür. Sıçanlarda 500 mg/kg/gün'e ve farelerde 1000 mg/kg/gün'e varan dozlarda oral yolla (diyetle) uygulamayla iki yıllık karsinogenesis çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda hiçbir olağandışı neoplastik sonuç görülmemiştir.

Gebelik sırasında ilaç uygulanan sıçanlarda fetüs ağırlıkları azalmıştır. Buna ek olarak, yüksek dozlarda eksternal, visceral ve iskeletle ilgili anormallikler gösteren fetüs sayısında artış olmuştur. Daha düşük dozlarda ossifikasyonda retardasyon gözlemlenmiştir. Gebeliğin geç döneminde uygulama ölü doğan ve doğum ağırlığı azalmış yavru insidansında artışla sonuçlanmıştır. Tavşanlarda sternumda ossifikasyon retardasyonu insidansında artış görülmüştür.

Silostazol, farelerin yumurta olgunlaşmasını *in vitro* olarak inhibe etti ve dişi farelerde, fertilitede reversibl bir bozulmaya neden oldu. Sıçanların veya insan dışı primatların fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmedi. İnsanlarda etki düzeyi bilinmiyor.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Avicel pH 101
Avicel pH 102
Kollidon CL
HPMC E5
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

60 ve 100 tablet, PVC / PVDC Şeffaf / Alu Blister ambalajda, kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

E-Mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2019/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ