

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PLETAL 50 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde :** Silostazol 50 mg

#### **Yardımcı maddeler :**

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz, yuvarlak, bir yüzü "OG 31" baskılı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PLETAL;

- Ağrısız yürüme mesafesinin artışı ile şekillenen aralıklı klodikasyo semptomlarının tedavisinde,
- Kronik arteryel oklüzyonda ülserasyon, ağrı ve ekstremitelerde soğukluk dahil olmak üzere iskemik semptomların 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 PLETAL tablettir.

Günlük dozlar kahvaltı ve akşam yemeğinden yarım saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.

Silostazolün yemeklerle birlikte alınması silostazol maksimum plazma konsantrasyonunu (Cmax) artırır. Bunun sonucunda advers etki görülme sıklığı artabilir.

16-24 haftalık silostazol tedavisi ile yürüme mesafesinde anlamlı artış görülmektedir. Bazı faydalar 4-12 haftalık tedavi ile gözlenebilmektedir.

6 aylık tedaviye rağmen düzelme gözlenmiyorsa hekim başka tedavileri düşünmelidir.

**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 :**

Etkinlik ve güvenlik çocuklarda değerlendirilmemiştir.

**Geriyatrik popülasyon :**

Yaşlı hastalar için özel bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

**4.3. Kontrendikasyonlar****PLETAL;**

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda: kreatin klerensi ≤ 25 ml/dk olanlar,
- Orta ve ileri düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda
- Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda
- Gebelikte
- Kanama eğilimi olan hastalarda (aktif ülseri olanlar, son 6 ayda hemorajik inme geçirmiş olanlar, ilerleyici diyabetik retinopatisi olanlar, kontrol altında olmayan hipertansiyon hastaları)
- Ventriküler taşikardi öyküsü olan hastalar, yeterli tedavi edilmemiş ventriküler fibrilasyon veya multifokal ventriküler ektopik atımda ve QT mesafesi uzamış hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Hastalar PLETAL tedavisi alırken herhangi bir kanama veya vücudun herhangi bir yerinde kolayca morarma olduğunda bunu bildirmeleri yönünde uyarılmalıdır. Retinal kanama durumunda PLETAL tedavisi kesilmelidir.

Silostazolün platelet 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 düzelmiştir. Bununla beraber bazı pansitopeni ve aplastik anemi vakaları kaybedilmiştir.

Hastalar PLETAL 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 PLETAL hemen kesilmelidir.

PLETAL'in CYP3A4 ve CYP2C19 indükleyicileri veya inhibitörleri ile birlikte veya CYP3A4 substratları ile birlikte uygulanması gerekiyorsa dikkatli olunmalıdır.

PLETAL'i atrial veya ventriküler ektojik atımları olan hastada ve atrial fibrilasyon veya flutteri olan hastalarda reçetelemek gerekiyorsa dikkatli olunmalıdır.

PLETAL'i kan basıncını düşürücü ilaçlarla birlikte vermek gerektiğinde hipotansif etkinin artabileceği ve refleks taşikardi görülebileceği göz önünde bulundurularak dikkatli olunmalıdır.

PLETAL'i diğer platelet agregasyonu inhibisyonu yapan ilaçlarla birlikte vermek gerektiğinde dikkatli olunmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### Platelet agregasyon inhibitörleri

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

##### Asetilsalisilik asit

PLETAL 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 %35 arası artış görülmüştür.

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

##### Klopidogrel ve diğer antiplatelet ilaçlar

PLETAL 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.

##### Varfarin gibi oral antikoagülanlar

PLETAL, tek doz klinik çalışmasında varfarin metabolizmasını baskılamamış, koagülasyon parametrelerini (PT, aPTT ve kanama zamanı) etkilememiştir. Bununla birlikte silostazolü

antikoagulan ilaçlarla birlikte alan hastalarda dikkatli olunmalı ve kanama riskini azaltmak için sık monitörizasyon uygulanmalıdır.

#### 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. Platelet 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 sırasıyla %32 ve %42 oranında arttırmalar ve bu nedenle silostazolün istenmeyen etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilirler. Bu durumda hastanın toleransına göre dozu günde iki kez 50 mg silostazole düşürmek gerekebilir.

Eritromisin, CYP3A4'ün orta derecede kuvvetli bir inhibitörüdür. 7 gün boyunca günde 3 kez 500 mg şeklinde uygulanan eritromisin tedavisi sırasında günde tek doz PLETAL'in birlikte verilmesi silostazolün EAA değerlerini %74 artırırken dehidro metabolitinin EAA değerini ise %24 azaltmıştır. 4-trans-hidroksi metabolitinde ise dikkate değer bir artış görülmüştür.

Tek doz 400 mg ketokonazol (CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörüdür) ile tek doz 100 mg PLETAL'in birlikte uygulanması ile tek başına silostazol uygulaması karşılaştırıldığında, silostazol EAA değeri %117 artmış, dehidro metabolitinin EAA değeri ise %15 azalmıştır, 4-trans-hidroksi metabolitinde %87'lik bir artış görülmüştür. Tüm bunların sonucu ise birlikte kullanımda tek başına silostazol kullanımına göre toplam farmakolojik etkideki %32'lik artıştır.

Günde iki kere uygulanan 100 mg silostazol, günde tek doz 180 mg diltiazem (CYP3A4 inhibitörüdür) ile birlikte verildiğinde silostazol EAA değeri %44 artmıştır. Beraber uygulama dehidro metabolitini etkilemezken 4-trans-hidroksi metabolitinde %40'lık bir artış görülmüştür.

Klinik çalışmalarda silostazolün diltiazem ile birlikte verilmesi silostazolün EAA'sını %53 arttırmıştır.

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

40 mg omeprazol kullananlara 7.günde tek doz 100 mg silostazol verilmesi tek başına silostazol uygulaması ile karşılaştırıldığında, silostazol EAA değeri % 26, dehidro metabolitinin EAA değeri ise % 69 artmış, 4-trans-hidroksi metabolitinde % 31'lik bir azalma görülmüştür. Tüm bunların sonucu ise birlikte kullanımda tek başına silostazol kullanımına göre toplam farmakolojik etkideki % 42'lik artış olmuştur.

#### Sitokrom P450 enzim substratları

Silostazol'ün, lovastatin (CYP3A4'ün duyarlı substratı) ve onun  $\beta$ -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. Simvastatin ile birlikte 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.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

PLETAL'in hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Hayvan çalışmaları gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda özel bir önlem ya da kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

PLETAL, hamilelerde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Üreme yeteneği ve fertilite üzerine PLETAL'in etkisi olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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).

##### **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

##### **Endokrin hastalıkları**

Yaygın olmayan: Diabetes mellitus

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Ödem (yüz ve periferik)

Yaygın olmayan: Hiperglisemi

Bilinmiyor: Anoreksi

**Psikiyatrik Hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anksiyete

**Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, anormal rüyalar

Bilinmiyor: Hipoestezi, parestezi, senkop/geçici bilinç kaybı

**Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Konjunktivit

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Bilinmiyor: Tinitus

**Kardiyak hastalıkları**

Yaygın: Palpitasyon, taşikardi, angina pectoris, aritmi, ventriküler ekstrasistol

Yaygın olmayan: Miyokard infarktüsü, atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, senkop

**Vasküler hastalıkları**

Yaygın olmayan: Gözde kanama, epistaksis, gastrointestinal hemoraji, belirlenmemiş 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 hastalıkları**

Yaygın: Rinit, farenjit

Yaygın olmayan: Dispne, pnömoni, öksürük

Bilinmiyor: İnterstisyel pnömoni

**Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Diare, anormal feçes

Yaygın: Bulantı, kusma, hazımsızlık, gaz, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Gastrit,

Seyrek: gastrik veya duodenal ülser; kanama ile birlikte olabilir

**Hepato-bilier hastalıkları**

Bilinmiyor: Hepatit, anormal hepatik fonksiyon, sarılık

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Bilinmiyor: Egzema, deri döküntüsü, Steven Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz, ürtiker, fotosensitivite ve eritem

## **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Miyalji

## **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Seyrek: Böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu

Bilinmiyor: Hematüri, pollaküri

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Göğüs ağrısı, asteni

Yaygın olmayan: Üşüme

Bilinmiyor: Ateş, kırıklık, 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.

Silostazol'ü %3'ün üzerinde hastada 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.

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İnsanlarda PLETAL'in doz aşımı ile ilgili veri kısıtlıdır. Akut doz aşımında semptom ve bulguların ciddi başağrısı, 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**

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik İlaçlar

ATC kodu: B01AC

Plasebo kontrollü 9 klinik çalışmadan (1634 hasta silostazol kullanılmıştır) elde edilen verilere göre silostazol, mutlak kladikasyon mesafesini ve kladikasyon başlangıç mesafesini arttırarak hastaların egzersiz kapasitelerini iyileştirdiğini yürüme bandı testiyle göstermiştir. 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 metaanalizine 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 hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Aynı etki, ayak bileği kan akımının pletismograf ile ölçüldüğü küçük çaplı insan çalışmalarında da değerlendirilmiştir. Silostazol, sıçanlarda düz kas hücre proliferasyonunu ve invitro olarak insan düz kas hücrelerini, platelet kaynaklı büyüme faktörünün ve insan plateletlerinde platelet-kaynaklı büyüme faktörü ile PF-4'ün platelet salıverme reaksiyonunu inhibe etmiştir.

Hayvan ve insan çalışmaları (in vivo ve ex vivo) silostazolün platelet agregasyonunu geri dönüşümlü olarak inhibe ettiğini göstermiştir. İnhibisyon farklı aggreganlara 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 trigliserid 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 klodikasyonu 1439 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). Silostazol'ün uzun dönem kullanımı güvenlilik ile ilgili herhangi bir sıkıntı yaratmamıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Silostazol oral yoldan alımı takiben gastrointestinal sistemden emilir. Yağlı yiyecekler emilimi artırır; doruk plazma konsantrasyonu (Cmaks) yaklaşık %90, eğri altındaki alan (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 doruk plazma konsantrasyonları (Cmaks) 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, doruk plazma konsantrasyonları (Cmaks) ve eğri altındaki alan (EAA) ise sırasıyla %29 ve %39 daha azdır. Dehidro metabolitinin doruk plazma konsantrasyonları (Cmaks) ve eğri altındaki alanı (EAA), böbrek yetmezliği olanlarda, böbrek fonksiyonları normal olanlara göre sırasıyla %41 ve %47 daha düşüktür. 4-trans-hidroksi



metabolitinin doruk plazma konsantrasyonları (Cmaks) ve eğri altındaki alanı (EAA), böbrek yetmezliği olanlarda, böbrek fonksiyonları normal olanlara göre %173 ve %209 daha yüksektir. İlaç kreatin klerensi 25 ml/dk altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

#### Biyotransformasyon :

Silostazol'un 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, eğri altında kalan alan 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.

Silostazol'un 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 :

Silostazol'un 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 güvenilirlik verileri**

Silostazol ve metabolitleri cAMP yıkılmasını baskılayan fosfodiesteraz III inhibitörleridir. Bunun sonucu olarak cAMP, plateletleri ve kan damarlarını da kapsayan bir çok 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 metabolitleri verilen 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 karsinogenisite çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda hiçbir olağandışı neoplastik sonuç görülmemiştir.

Gebelik sırasında doze edilen sıçanlarda fötüs ağırlıkları azalmıştır. Buna ek olarak, yüksek dozlarda eksternal, viseral ve iskeletle ilgili anormallikler gösteren fötüs 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.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mısır nişastası  
Mikrokristalin selüloz  
Karmeloz kalsiyum  
Hidroksipropil metilselüloz 2910  
Magnezyum stearat  
Saf su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

60 ve 100 tabletlik blister ambalajlarda.

### **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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Otsuka Pharmaceutical Co.Ltd lisansıya  
Abdi İbrahim İlaç Pazarlama A.Ş.  
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4 34467  
Maslak / Sarıyer /İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

246/96

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 17.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**