

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cilostazolo Sandoz 100 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 100 mg di cilostazolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse di Cilostazolo Sandoz 100 mg sono compresse bianche, rotonde, con linea di frattura su un lato e un diametro approssimativamente di 8 mm.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cilostazolo Sandoz è indicato per aumentare la distanza massima percorsa a piedi senza dolore nei pazienti con claudicatio intermittens, senza dolore a riposo e senza necrosi dei tessuti periferici (arteriopatia periferica – classe Fontaine II).

Cilostazolo è indicato come trattamento di seconda linea, in pazienti nei quali modifiche dello stile di vita (tra cui smettere di fumare e programmi di attività fisica sotto la guida di un supervisore) e altri interventi appropriati non sono riusciti a migliorare sufficientemente i sintomi della claudicatio intermittens.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata di cilostazolo è di 100 mg due volte al giorno.

Il trattamento con Cilostazolo Sandoz deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento della claudicatio intermittens (vedere anche paragrafo 4.4).

Il medico deve rivalutare il paziente dopo 3 mesi di trattamento, al fine di interrompere il trattamento con cilostazolo nei casi in cui l'effetto sia insufficiente o non vi sia un miglioramento dei sintomi. I pazienti in trattamento con cilostazolo dovrebbero continuare a mantenere le modifiche allo stile di vita (cessazione del fumo e esercizio fisico), e gli interventi farmacologici (come riduzione dei lipidi e trattamento antiaggregante) per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. Cilostazolo non è un sostituto di tali trattamenti.

La riduzione della dose a 50 mg due volte al giorno è raccomandata nei pazienti trattati con farmaci che inibiscono fortemente il CYP3A4, ad esempio, alcuni macrolidi, antifungini azolici, inibitori della proteasi, o medicinali che inibiscono fortemente il CYP2C19, ad esempio omeprazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Anziani*

Non ci sono indicazioni particolari per la dose negli anziani.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite.

#### *Compromissione renale*

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con clearance della creatinina > 25 ml/min. Il cilostazolo è controindicato in pazienti con clearance della creatinina ≤ 25 ml/min.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con epatopatia lieve non è necessario alcun adattamento della dose. Non sono disponibili dati su pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave. Poiché il cilostazolo viene prevalentemente metabolizzato attraverso gli enzimi epatici, è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave.

#### Modo di somministrazione

Cilostazolo Sandoz deve essere assunto 30 minuti prima della colazione e della cena.

L'assunzione del cilostazolo insieme al cibo ha evidenziato un aumento delle concentrazioni plasmatiche massime (C<sub>max</sub>) del cilostazolo, che può essere associato ad un aumento dell'incidenza di reazioni avverse.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Grave insufficienza renale: clearance della creatinina < 25 ml/min
- Insufficienza epatica moderata o grave
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Gravidanza
- Pazienti con nota predisposizione alle emorragie (per es. ulcera peptica attiva, ictus emorragico recente [nei 6 mesi precedenti], retinopatia diabetica proliferativa, ipertensione scarsamente controllata)
- Pazienti con storia di tachicardia ventricolare, di fibrillazione ventricolare o di ectopie multifocali ventricolari, sia adeguatamente trattati che non, e pazienti con allungamento dell'intervallo QT
- Pazienti con una storia di grave tachiaritmia
- Pazienti trattati contemporaneamente con due o più agenti antiplastrinici o anticoagulanti supplementari (ad esempio l'acido acetilsalicilico, clopidogrel, eparina, warfarin, acenocumarolo, dabigatran, rivaroxaban e apixaban)
- Pazienti con angina pectoris instabile, infarto del miocardio negli ultimi 6 mesi, o un intervento coronarico negli ultimi 6 mesi.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'idoneità del trattamento con cilostazolo deve essere attentamente valutata insieme ad altre opzioni di trattamento come la rivascolarizzazione.

Sulla base del meccanismo d'azione, cilostazolo può indurre tachicardia, palpitazioni, tachiaritmia e/o ipotensione. L'aumento della frequenza cardiaca associato con cilostazolo è di circa 5-7 bpm; nei pazienti a rischio questo può indurre angina pectoris.

I pazienti che possono presentare un aumento del rischio di gravi eventi avversi cardiaci a seguito di un aumento della frequenza cardiaca, ad esempio pazienti con malattia coronarica stabile, devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con cilostazolo, mentre è controindicato l'uso di cilostazolo in pazienti con angina pectoris instabile o infarto miocardico/intervento coronarico negli ultimi 6 mesi, o storia di grave tachiaritmia (vedere paragrafo 4.3).

Si deve usare cautela quando si prescrive il cilostazolo a pazienti con ectopia atriale o ventricolare e a pazienti con fibrillazione atriale o flutter.

I pazienti devono essere sollecitati a riferire qualsiasi episodio di emorragia o di comparsa di ematomi durante il trattamento. In caso di emorragia retinica la somministrazione del cilostazolo deve essere interrotta. Fare riferimento ai paragrafi 4.3 e 4.5 per ulteriori informazioni sul rischio di emorragie.

Grazie all'effetto inibitorio del cilostazolo sull'aggregazione piastrinica, è possibile che in concomitanza di interventi chirurgici (inclusi anche quelli meno invasivi, come l'estrazione dentaria) si osservi un aumento del rischio di emorragia. Se un paziente deve essere sottoposto a chirurgia elettiva e non è necessario un effetto antiaggregante, il cilostazolo deve essere sospeso 5 giorni prima dell'intervento chirurgico.

Sono stati riportati casi rari o molto rari di anomalie ematologiche comprese trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia e anemia aplastica (vedi paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti i sintomi regrediscono interrompendo l'assunzione del cilostazolo. Tuttavia, alcuni casi di pancitopenia e anemia aplastica hanno avuto un esito fatale.

Oltre a segnalare episodi di emorragia e di facile comparsa di lividi, i pazienti devono essere sollecitati a riportare immediatamente ogni altro segno che possa suggerire uno sviluppo precoce di discrasia ematica come piressia o mal di gola. Deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo se si sospetta un'infezione o se esiste evidenza clinica di discrasia ematica. L'assunzione del cilostazolo deve essere rapidamente interrotta se esiste evidenza clinica o di laboratorio di anomalie ematologiche.

Nel caso di pazienti in terapia con potenti inibitori del CYP3A4 o CYP2C19, sono stati evidenziati aumenti dei livelli plasmatici di cilostazolo. In tali casi, si raccomanda una dose di cilostazolo pari a 50 mg due volte al giorno (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.5).

È necessaria cautela quando si somministra il cilostazolo insieme ad altri agenti che potenzialmente possono ridurre la pressione sanguigna, a causa della possibilità di effetti ipotensivi additivi con una tachicardia riflessa. Fare riferimento anche al paragrafo 4.8.

È necessaria cautela quando si somministra il cilostazolo contemporaneamente ad altri agenti che inibiscono l'aggregazione piastrinica. Fare riferimento ai paragrafi 4.3 e 4.5.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Inibitori dell'aggregazione piastrinica

Il cilostazolo è un inibitore della PDE III con attività antiplastrinica. In uno studio clinico su soggetti sani, la somministrazione di 150 mg due volte al giorno per cinque giorni non ha causato un prolungamento del tempo di sanguinamento.

##### Acido acetilsalicilico (ASA)

La somministrazione contemporanea a breve termine ( $\leq 4$  giorni) di acido acetilsalicilico e cilostazolo ha evidenziato un aumento del 23-25 % dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica *ex vivo* indotta da ADP, rispetto alla somministrazione del solo acido acetilsalicilico.

Non sono emersi apparenti tendenze ad una maggiore incidenza di eventi emorragici avversi nei pazienti che assumevano il cilostazolo e l'acido acetilsalicilico rispetto ai pazienti che assumevano placebo e dosi equivalenti di acido acetilsalicilico.

### Clopidogrel e altri medicinali antiaggreganti piastrinici

La somministrazione concomitante di cilostazolo e clopidogrel non ha alcun effetto sulla conta delle piastrine, sul tempo di protrombina (PT) o sul tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT). Tutti i volontari sani dello studio hanno mostrato un tempo di emorragia prolungato con l'assunzione del solo clopidogrel e la somministrazione concomitante del cilostazolo non ha avuto un effetto additivo significativo sul tempo di sanguinamento. Si deve usare cautela nella somministrazione del cilostazolo insieme a principi attivi che inibiscono l'aggregazione piastrinica. Si deve prendere in considerazione il monitoraggio a intervalli regolari del tempo di sanguinamento. Il trattamento con cilostazolo è controindicato in pazienti che stanno assumendo due o più farmaci antiaggreganti/ anticoagulanti supplementari (vedere paragrafo 4.3).

Un alto tasso di emorragia è stata osservato con l'uso concomitante di clopidogrel, ASA e cilostazolo nello studio CASTLE.

### Anticoagulanti orali come warfarin

In uno studio clinico con singola dose non sono stati osservati né inibizione del metabolismo del warfarin né effetti sui parametri della coagulazione (PT, aPTT, tempo di sanguinamento). Tuttavia, è necessaria cautela nei pazienti trattati contemporaneamente con cilostazolo e con qualsiasi sostanza anticoagulante, ed è necessario un monitoraggio frequente per ridurre il rischio di emorragia. Il trattamento con cilostazolo è controindicato in pazienti che stanno assumendo due o più farmaci antiaggreganti/ anticoagulanti supplementari (vedere paragrafo 4.3).

### Inibitori degli enzimi del citocromo P-450 (CYP)

Il cilostazolo viene ampiamente metabolizzato dagli enzimi CYP, in particolare CYP3A4 e CYP2C19, e in misura minore CYP1A2. Il metabolita deidro, che ha una potenza di inibizione dell'aggregazione piastrinica da 4 a 7 volte superiore a quella del cilostazolo, sembra formarsi principalmente attraverso il citocromo CYP3A4. Il metabolita 4'-trans-idrossi, che ha una potenza di un quinto rispetto al cilostazolo, sembra si formi prevalentemente nel citocromo CYP2C19. Pertanto i medicinali che inibiscono il CYP3A4 (ad esempio alcuni macrolidi, azoli antifungini, inibitori della proteasi) o il CYP2C19 (come inibitori della pompa protonica (IPP)) aumentano l'attività farmacologica totale del cilostazolo, e possono aumentare gli effetti indesiderati del cilostazolo. Pertanto, nei pazienti che assumono contemporaneamente forti inibitori del CYP2C19 o CYP3A4 la dose raccomandata è di 50 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di cilostazolo con eritromicina (un inibitore di CYP3A4) ha comportato un aumento pari al 72% dell'AUC del cilostazolo, accompagnato da un aumento pari al 6% dell'AUC del metabolita deidro e da un aumento pari al 119% dell'AUC del metabolita 4'-trans-idrossi. In base all'AUC, l'attività farmacologica complessiva di cilostazolo aumenta del 34% in caso di co-somministrazione con eritromicina. Sulla base di questi dati, la dose raccomandata di cilostazolo è di 50 mg due volte al giorno in presenza di eritromicina e sostanze simili (ad esempio, claritromicina).

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (un debole inibitore del CYP3A4) con cilostazolo ha comportato un aumento pari al 117% dell'AUC del cilostazolo, accompagnato da una diminuzione pari al 15% dell'AUC del metabolita deidro e da un aumento pari all'87% dell'AUC del metabolita 4'-trans-idrossi. In base all'AUC, l'attività farmacologica complessiva di cilostazolo aumenta del 35% in caso di co-somministrazione con ketoconazolo. Sulla base di questi dati, la dose raccomandata di cilostazolo è di 50 mg due volte al giorno in presenza di ketoconazolo e sostanze simili (ad esempio, itraconazolo).

La somministrazione contemporanea di cilostazolo con diltiazem (un inibitore debole del CYP3A4) ha comportato un aumento pari al 44% dell'AUC del cilostazolo, accompagnato da un aumento pari al 4% dell'AUC del metabolita deidro e da un aumento pari al 43% dell'AUC del metabolita 4'-trans-idrossi. In base all'AUC, l'attività farmacologica complessiva di cilostazolo aumenta del 19% in caso di co-somministrazione con diltiazem. Sulla base di questi dati, non è necessario un aggiustamento della dose.

La somministrazione di una singola dose di 100 mg di cilostazolo con 240 mg di succo di pompelmo (un inibitore del CYP3A4 intestinale) non ha evidenziato effetti significativi sulla farmacocinetica del cilostazolo. Sulla base di questi dati, non è necessario un aggiustamento della dose. Un effetto clinicamente rilevante sul cilostazolo è ancora possibile in caso di assunzione di quantità più elevate di succo di pompelmo.

La somministrazione di cilostazolo con omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) ha comportato un aumento pari al 22% dell'AUC del cilostazolo, accompagnato da una diminuzione pari al 68% dell'AUC del metabolita deidro e da una riduzione pari al 36% dell'AUC del metabolita 4'-trans-idrossi. In base all'AUC, l'attività farmacologica complessiva di cilostazolo aumenta del 47% in caso di co-somministrazione con omeprazolo. Sulla base di questi dati, la dose raccomandata di cilostazolo è di 50 mg due volte al giorno in presenza di omeprazolo.

Substrati degli enzimi citocromo P-450 È stato dimostrato che il cilostazolo aumenta del 70% l'AUC della lovastatina (substrato sensibile di CYP3A4) e del suo acido β-idrossi. È necessaria cautela nel co-somministrare il cilostazolo con substrati del CYP3A4 con un indice terapeutico ristretto (ad esempio cisapride, alofantrina, pimozide, derivati dell'ergot). È necessaria cautela in caso di somministrazione contemporanea con statine metabolizzate dal CYP3A4, come per esempio simvastatina, atorvastatina e lovastatina.

Induttori degli enzimi citocromo P-450 Gli effetti degli induttori del CYP3A4 e del CYP2C19 (come carbamazepina, fenitoina, rifampicina e l'erba di San Giovanni) sulla farmacocinetica del cilostazolo non sono stati valutati. Quando il cilostazolo è somministrato contemporaneamente con induttori del CYP3A4 e del CYP2C19 l'effetto antiplastrinico può essere teoricamente alterato e deve essere attentamente monitorato.

Negli studi clinici, il fumo (che induce il CYP1A2) ha diminuito le concentrazioni plasmatiche del cilostazolo del 18%.

#### Altre potenziali interazioni

È necessaria cautela nel somministrare cilostazolo con qualsiasi altra sostanza che può potenzialmente ridurre la pressione sanguigna a causa della possibilità di un effetto ipotensivo aggiuntivo con tachicardia riflessa.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di cilostazolo in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Cilostazolo Sandoz non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

### Allattamento

In studi su animali è stato evidenziato che il cilostazolo passa nel latte materno. L'escrezione del cilostazolo nel latte materno umano non è nota. L'uso di Cilostazolo Sandoz non è raccomandato durante l'allattamento considerato il possibile effetto dannoso sui neonati allattati da madri trattate con cilostazolo.

### Fertilità

Cilostazolo ha compromesso in modo reversibile la fertilità nei topi femmina ma non in altre specie animali (vedere paragrafo 5.3). La significatività clinica non è nota.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Cilostazolo può causare capogiri e i pazienti devono essere informati della necessità di procedere con cautela prima di guidare di veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più frequenti riportate negli studi clinici sono state cefalea (> 30%), diarrea e anomalie delle feci (entrambe >15%). Queste reazioni in genere sono state di intensità da lieve a moderata e a volte sono migliorate con la riduzione della dose.

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici e nel periodo post-marketing sono incluse nella tabella qui di seguito riportata.

Le frequenze corrispondono a:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le frequenze delle reazioni osservate nel periodo post-marketing sono identificate come non note (non possono essere definite sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>	<b>Non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Ecchimosi	Anemia	Aumento del tempo di sanguinamento, trombocitemia	Tendenza al sanguinamento, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, leucopenia, pancitopenia, anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Edema (periferico, viso), anoressia	Iperglicemia, diabete mellito		
Disturbi psichiatrici			Ansia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Insonnia, sogni anomali		Paresi, ipoestesia
Patologie dell'occhio					Congiuntivite
Patologie dell'orecchio e del labirinto					Tinnito

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>	<b>Non nota</b>
Patologie cardiache		Palpitazioni, tachicardia, angina pectoris, aritmia, extrasistole ventricolari	Infarto del miocardio, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare, sincope		
Patologie vascolari			Emorragia oculare, epistassi, emorragia gastrointestinale, emorragia non specificata, ipotensione ortostatica		Vampate di calore, ipertensione, ipotensione, emorragia cerebrale, emorragia polmonare, emorragia muscolare, emorragia delle vie respiratorie, emorragia sottocutanea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite, faringite	Dispnea, polmonite, tosse		Polmonite interstiziale
Patologie gastrointestinali	Diarrea, feci anomale	Nausea e vomito, dispepsia, flatulenza, dolore addominale	Gastrite		
Patologie epatobiliari					Epatite, anomalie della funzionalità epatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto		Rash, prurito			Eczema, eruzioni cutanee, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica, orticaria

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia		
Patologie renali e urinarie				Insufficienza renale, compressione della funzionalità renale	Ematuria, pollachiuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore toracico, astenia	Brividi, malessere		Pirexia, dolore
Esami diagnostici					Aumento dei livelli di acido urico, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica

E' stato osservato un aumento dell'incidenza di palpitazione e di edema periferico somministrando cilostazolo con altri vasodilatatori che causano tachicardia riflessa, per esempio diidropiridina, che blocca i canali del calcio.

L'unico evento avverso che ha reso necessaria l'interruzione della terapia in  $\geq 3\%$  dei pazienti trattati con il cilostazolo è stato il manifestarsi di cefalea. Altre cause frequenti di interruzione sono state palpitazioni e diarrea (entrambe 1,1 %).

Il cilostazolo *per se* può causare un aumento del rischio di sanguinamento e questo rischio può aumentare in seguito alla somministrazione contemporanea di altre sostanze con potenziale simile.

Il rischio di emorragie intraoculari può essere più alto nei pazienti con diabete.

Un aumento della frequenza di diarrea e palpitazioni è stato registrato in pazienti di età superiore ai 70 anni.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Le informazioni disponibili sul sovradosaggio acuto nell'uomo sono limitate. I segni e i sintomi previsti sono cefalea grave, diarrea, tachicardia e possibili aritmie cardiache.



I pazienti devono essere osservati e trattati con terapia di supporto. Lo stomaco deve essere svuotato inducendo il vomito o mediante lavanda gastrica, se indicato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori dell'aggregazione piastrinica esclusa eparina. Codice ATC: B01AC23.

I risultati ottenuti in nove studi controllati con placebo (in cui 1634 pazienti sono stati esposti al cilostazolo) hanno evidenziato che il cilostazolo migliora la capacità di esercizio, come dimostrato valutando la distanza di *claudicatio* assoluta (ACD o distanza massima percorsa a piedi) e la distanza di *claudicatio* iniziale (ICD o distanza percorsa a piedi senza dolore) con “treadmill test“. Dopo 24 settimane di trattamento, con cilostazolo 100 mg due volte al giorno, l'aumento medio dell'ACD variava da 60.4 a 129.1 metri, mentre quello dell'ICD medio variava da 47.3 a 93.6 metri.

Una meta-analisi, basata sulle differenze medie ponderate nei nove studi, ha evidenziato un significativo miglioramento assoluto globale di 42 metri di ACD per il cilostazolo 100 mg due volte al giorno, rispetto al miglioramento osservato con placebo. Questo corrisponde ad un miglioramento relativo del 100% vs placebo. Questo effetto appariva inferiore nei diabetici rispetto ai non diabetici.

Studi sugli animali hanno dimostrato effetti vasodilatatori da parte di cilostazolo, attestati in piccoli studi sull'uomo, in cui il flusso ematico alla caviglia veniva misurato con pletismografia a strain-gauge.

Il cilostazolo inibisce anche la proliferazione delle cellule muscolari lisce nel ratto e delle cellule muscolari umane in vitro; inibisce inoltre la reazione di rilascio piastrinico del fattore della crescita piastrino-derivato e del PF-4 nelle piastrine umane.

Studi condotti su animali e sull'uomo (in vivo ed ex vivo) hanno evidenziato che il cilostazolo causa l'inibizione reversibile dell'aggregazione piastrinica. L'inibizione è efficace contro una serie di aggreganti (compreso “shear stress“, acido arachidonico, collagene, ADP e adrenalina); nell'uomo l'inibizione perdura fino a 12 ore, e dopo l'interruzione della somministrazione del cilostazolo l'aggregazione riprende entro 48-96 ore, senza “effetto rimbalzo“ dell'iperaggregabilità piastrinica. Effetti sui lipidi circolanti nel plasma sono stati valutati in pazienti che assumevano cilostazolo. Dopo 12 settimane, in confronto con placebo, cilostazolo 100 mg due volte al giorno, riduceva i trigliceridi di 0,33 mmoli/litro (15%) e aumentava il colesterolo HDL di 0,10 mmoli/litro (10%).

Uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco verso placebo e di fase IV, è stato condotto per stabilire gli effetti a lungo termine del cilostazolo, in particolare sulla mortalità e sulla sicurezza. In totale 1439 pazienti, affetti da *claudicatio intermittens* e senza scompenso cardiaco, sono stati trattati con cilostazolo o placebo fino a tre anni. Secondo la curva di Kaplan-Maier a 36 mesi e con un tempo mediano di osservazione a 18 mesi, il tasso di mortalità nel gruppo cilostazolo è stato pari a 5.6% (I.C. 95% : 2.8-8.4%) mentre nel gruppo placebo è stato pari a 6.8% (I.C. 95%: 1.9-11.5%). Il trattamento a lungo termine con cilostazolo non ha fatto emergere problemi di sicurezza.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito di somministrazione di dosi multiple di cilostazolo 100 mg due volte al giorno, in pazienti con patologia vascolare periferica lo stato stazionario viene raggiunto entro 4 giorni.

#### Distribuzione

Il 95-98% del cilostazolo si lega alle proteine, in modo predominante all'albumina. I metaboliti deidro e 4'-trans-idrossi si legano alle proteine al 97,4 % e 66 % rispettivamente.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita di eliminazione apparente del cilostazolo è di 10,5 ore. Esistono due metaboliti principali, un deidro-cilostazolo e un 4'-trans-idrossi cilostazolo, entrambi con un'emivita apparentemente simile. Il deidro-metabolita è un antiaggregante piastrinico con attività maggiore di 4-7 volte rispetto al composto originale mentre l'attività del metabolita 4'-trans-idrossi corrisponde a un quinto dell'attività del composto originale. Le concentrazioni plasmatiche (AUC) del deidro metabolita e del 4'-trans-idrossi cilostazolo sono approssimativamente pari a circa il 41% e approssimativamente a circa il 12% della concentrazione di cilostazolo.

Il cilostazolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo e la successiva escrezione urinaria dei metaboliti. Gli isoenzimi primari coinvolti nel suo metabolismo sono il citocromo P-450 CYP3A4, in misura minore CYP2C19 e in misura ancora minore CYP1A2.

La via primaria di eliminazione è l'urina (74 %), mentre il resto viene escreto con le feci. Nell'urina viene escreta una quantità non misurabile di cilostazolo immodificato, e meno del 2% della dose viene escreta come metabolita deidro-cilostazolo. Circa il 30 % della dose viene escreto con l'urina come metabolita 4'-trans-idrossi. Il resto viene escreto come metaboliti, nessuno dei quali è superiore al 5 % dell'escrezione totale.

Non esiste evidenza che il cilostazolo induca enzimi microsomiali epatici.

#### Linearità/non-linearità

L'aumento della  $C_{max}$  del cilostazolo e dei suoi metaboliti circolanti primari è minore rispetto al valore proporzionale dell'aumento della dose. Tuttavia, l'AUC del cilostazolo e dei suoi metaboliti aumenta in modo pressoché proporzionale alla dose.

#### Farmacocinetica in popolazioni speciali

La farmacocinetica del cilostazolo e dei suoi metaboliti non è influenzata in modo significativo dall'età o dal sesso, in soggetti sani di età compresa fra 50 e 80 anni.

In pazienti con grave insufficienza renale, la frazione libera del cilostazolo era più alta del 27% e sia  $C_{max}$  che AUC erano più bassi del 29% e 39% rispettivamente rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.  $C_{max}$  e AUC del metabolita deidro erano più bassi del 41% e 47% rispettivamente nei pazienti con grave insufficienza renale rispetto a quelli con funzionalità renale normale.  $C_{max}$  e AUC del 4'-trans-idrossi cilostazolo erano superiori del 173% e 209% nei pazienti con grave insufficienza renale. Il medicinale non deve essere somministrato a pazienti con clearance della creatinina < 25ml/min (vedi paragrafo 4.3).

Non esistono risultati su pazienti con insufficienza epatica da moderata a severa; essendo il cilostazolo estensivamente metabolizzato dagli enzimi epatici, il farmaco non deve essere usato in questi pazienti (vedi paragrafo 4.3).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il cilostazolo e parecchi dei suoi metaboliti sono inibitori dell'enzima fosfodiesterasi III, che inibisce la degradazione dell'AMP ciclico: ciò risulta in un incremento delle concentrazioni di AMP ciclico in diversi tessuti, comprese le piastrine e i vasi sanguigni. Come altri medicinali con attività inotropica positiva e vasodilatatori, il cilostazolo ha prodotto lesioni cardiovascolari nei cani. Tali lesioni non sono state osservate in ratti o scimmie, e sono quindi considerate specie specifiche. La valutazione dell'intervallo QT in cani e scimmie ha mostrato che esso non si prolunga dopo somministrazione di cilostazolo o dei suoi metaboliti.

Gli studi di mutagenicità sono risultati negativi per mutazione genica batterica, riparazione del DNA batterico, mutazione genica in cellule di mammifero e aberrazioni cromosomiche del midollo di topi in vivo. In test in vitro condotti su cellule di ovaio di criceto cinese, il cilostazolo ha provocato un debole ma significativo incremento della frequenza di aberrazioni cromosomiche. Nessun esito neoplastico anomalo è stato osservato in studi di carcinogenicità della durata di due anni, condotti in ratti con dosi orali (assunte con la dieta) fino a 500 mg/Kg/die e in topi con dosi fino a 1000 mg/Kg/die.

Nei ratti trattati in gravidanza, il peso del feto era ridotto. Inoltre, a dosaggi alti, è stato notato un aumento di malformazioni esterne, viscerali e scheletriche dei feti. A dosaggi più bassi sono stati osservati ritardi dell'ossificazione. L'esposizione durante le fasi avanzate della gravidanza ha evidenziato un aumento dell'incidenza di nati morti e di basso peso nei nati vivi. Nei conigli è stato osservato un aumento dell'incidenza di ritardo dell'ossificazione.

Cilostazolo ha inibito la maturazione degli ovociti in vitro e ha provocato una compromissione reversibile della fertilità nei topi femmina. Nessun effetto sulla fertilità è stato osservato nei ratti o nei primati non umani. Non è nota la rilevanza per i soggetti umani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Amido di mais  
Cellulosa microcristallina  
Calcio carmellosa  
Ipromellosa 5/6 CP  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Scatola di cartone contenente 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 e 100 compresse confezionate in blister di alluminio/PVC.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 042365015 - "100 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
AIC n. 042365027 - "100 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
AIC n. 042365039 - "100 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
AIC n. 042365041 - "100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
AIC n. 042365054 - "100 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

AIC n. 042365066 - "100 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
AIC n. 042365078 - "100 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
AIC n. 042365080 - "100 MG COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
AIC n. 042365092 - "100 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL  
AIC n. 042365104 - "100 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 Gennaio 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco