

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CILOSTAZOLO EG 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.

Compresse di colore variabile da bianco a biancastro, rotonde, piatte, con un diametro di 8 mm e con la scritta "100" incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

CILOSTAZOLO EG deve essere usato come trattamento secondario in pazienti in cui le modificazioni dello stile di vita (compreso smettere di fumare e programmi di esercizio fisico (sorvegliati)) ed altri opportuni interventi non siano riusciti a migliorare sufficientemente i sintomi della loro claudicatio intermittens.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di cilostazolo è di 100 mg due volte al giorno. Il cilostazolo deve essere assunto 30 minuti prima della colazione e della cena. L'assunzione di cilostazolo insieme al cibo ha evidenziato un aumento delle concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di cilostazolo, che possono essere associate ad un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati.

Il trattamento con cilostazolo deve essere iniziato da medici esperti nel trattamento della claudicatio intermittens (vedere anche paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Il medico deve rivalutare il paziente dopo 3 mesi di trattamento prendendo in considerazione la sospensione del cilostazolo se l'effetto osservato è inadeguato o se i sintomi non sono migliorati. I pazienti in terapia con cilostazolo devono mantenere le modifiche apportate allo stile di vita (smettere di fumare e svolgimento di attività fisica) e gli interventi farmacologici (ad esempio terapia ipolipemizzante e antiaggregante piastrinica) per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. Il cilostazolo non è un sostituto di tali terapie farmacologiche.

La riduzione della dose a 50 mg due volte al giorno è raccomandata nei pazienti che ricevono farmaci forti inibitori del CYP3A4, come taluni macrolidi, antifungini azolici, inibitori delle proteasi, oppure farmaci che inibiscono marcatamente il CYP2C19, come omeprazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani

Non vi sono particolari requisiti posologici per gli anziani.

Compromissione della funzionalità renale

Non è necessario aggiustare la dose in pazienti con clearance della creatinina >25 ml/min. Il cilostazolo è

controindicato nei pazienti con clearance della creatinina ≤ 25 ml/min.

Compromissione della funzionalità epatica

Non è necessario aggiustare la dose in pazienti con malattia epatica di grado lieve. Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione della funzionalità epatica moderata o grave. Poiché il cilostazolo è metabolizzato estesamente dagli enzimi epatici, è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave.

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave compromissione renale: clearance della creatinina ≤ 25 ml/min
- Compromissione epatica moderata o grave
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Gravidanza
- Pazienti con accertata predisposizione emorragica (per esempio ulcerazione peptica attiva, recente ictus emorragico (negli ultimi 6 mesi), retinopatia diabetica proliferativa, ipertensione scarsamente controllata)
- Pazienti con anamnesi di tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare o di ectopie ventricolari multifocali, trattate adeguatamente o meno, e in pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc
- Pazienti con anamnesi di grave tachiaritmia
- Pazienti trattati contemporaneamente con due o più antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti supplementari (ad esempio acido acetilsalicilico, clopidogrel, eparina, warfarin, acenocumarolo, dabigatran, rivaroxaban o apixaban)
- Pazienti con angina pectoris instabile, infarto del miocardio negli ultimi 6 mesi o sottoposti a intervento coronarico negli ultimi 6 mesi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'opportunità del trattamento con cilostazolo deve essere attentamente considerata assieme ad altre opzioni terapeutiche, come la rivascolarizzazione.

In base al suo meccanismo d'azione, il cilostazolo può indurre tachicardia, palpitazioni, tachiaritmia e/o ipotensione. L'aumento della frequenza cardiaca associato con il cilostazolo va da 5 a 7 battiti al minuto circa; di conseguenza, nei pazienti a rischio questo può indurre angina pectoris.

I pazienti possibilmente a maggior rischio di eventi avversi cardiaci gravi per via dell'aumentata frequenza cardiaca, per esempio pazienti con coronaropatia stabile, devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con cilostazolo, mentre l'uso del cilostazolo è controindicato in pazienti con angina pectoris instabile, o con infarto del miocardio/intervento coronarico negli ultimi 6 mesi, oppure con storia di grave tachiaritmia (vedere paragrafo 4.3).

Si deve prestare attenzione al momento di prescrivere il cilostazolo a pazienti con ectopia atriale o ventricolare e a pazienti con fibrillazione o flutter atriale.

I pazienti devono essere informati della necessità di riferire qualsiasi episodio emorragico o di facile comparsa di ecchimosi nel corso della terapia. L'assunzione di cilostazolo deve essere interrotta in caso di emorragia retinica. Per ulteriori informazioni in merito ai rischi emorragici, vedere paragrafi 4.3 e 4.5.

A causa dell'effetto inibitorio del cilostazolo sull'aggregazione piastrinica, è possibile che si verifichi un aumentato rischio emorragico in concomitanza con procedure chirurgiche (compresi interventi invasivi minori, come l'estrazione dentaria). Se un paziente deve sottoporsi ad un intervento chirurgico elettivo e non è necessario un effetto antiaggregante piastrinico, la somministrazione di cilostazolo deve essere interrotta 5 giorni prima dell'intervento.

Vi sono state segnalazioni rare o molto rare di anomalie ematologiche, incluse trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia e anemia aplastica (vedere paragrafo 4.8). Gran parte dei pazienti è guarita a seguito dell'interruzione di cilostazolo. Tuttavia, alcuni casi di pancitopenia e di

anemia aplastica hanno avuto esito fatale.

Oltre a segnalare gli episodi emorragici e di facile comparsa di ecchimosi, i pazienti devono essere informati della necessità di riferire tempestivamente qualunque altro segno che possa suggerire l'esordio precoce di discrasia ematica, come piressia e mal di gola. Un esame emocromocitometrico completo deve essere eseguito nei casi di sospetta infezione, o in presenza di altre evidenze cliniche di discrasia ematica. Il trattamento con cilostazolo deve essere interrotto tempestivamente se insorgono prove cliniche o di laboratorio di anomalie ematologiche.

Nel caso di pazienti in terapia con forti inibitori del CYP3A4 o del CYP2C19, i livelli di cilostazolo nel plasma hanno evidenziato un aumento. 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 nella co-somministrazione del cilostazolo e qualunque altro agente con potenziale effetto ipotensivo, per via della possibilità di effetti ipotensivi additivi con una tachicardia riflessa. Vedere anche paragrafo 4.8.

Deve essere prestata attenzione alla co-somministrazione di cilostazolo e qualunque altro antiaggregante piastrinico. Vedere paragrafi 4.3 e 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Antiaggreganti piastrinici

Cilostazolo è un inibitore della fosfodiesterasi (PDE) III con attività antiaggregante piastrinica. In uno studio clinico su soggetti sani, la somministrazione di cilostazolo 150 mg due volte al giorno per cinque giorni non ha portato al prolungamento del tempo di sanguinamento.

Acido acetilsalicilico (ASA)

La co-somministrazione a breve termine (≤ 4 giorni) di ASA e cilostazolo ha suggerito un aumento di 23-25% dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da adenosina difosfato (ADP) ex vivo, rispetto al solo ASA.

Non sono emersi trend apparenti verso una maggiore frequenza di eventi avversi emorragici nei pazienti in terapia con cilostazolo e ASA, a confronto con i pazienti che assumevano placebo e dosi equivalenti di ASA.

Clopidogrel ed altri antiaggreganti piastrinici

La somministrazione concomitante di cilostazolo e clopidogrel non ha avuto effetti su conta piastrinica, tempo di protrombina (PT) o tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT).

In tutti i soggetti sani dello studio si è avuto un prolungamento dei tempi di sanguinamento con il solo clopidogrel e la somministrazione concomitante con il cilostazolo non ha portato ad effetti aggiuntivi di rilievo sui tempi di sanguinamento. Si consiglia cautela al momento di co-somministrare il cilostazolo e qualunque altro antiaggregante piastrinico. L'opportunità di un monitoraggio periodico dei tempi di sanguinamento deve essere presa in considerazione. Il trattamento con cilostazolo è controindicato nei pazienti in terapia con due o più antiaggreganti piastrinici/anticoagulanti supplementari (vedere paragrafo 4.3).

Una percentuale maggiore di emorragia è stata osservata con l'uso concomitante di clopidogrel, ASA e cilostazolo nello studio CASTLE.

Anticoagulanti orali come warfarin

Nell'ambito di uno studio clinico con singola dose, non è stata osservata inibizione del metabolismo di warfarin né alcun effetto sui parametri di coagulazione (PT, aPTT, tempo di sanguinamento). Tuttavia, si consiglia cautela per i pazienti che ricevono sia il cilostazolo che un anticoagulante, ed è necessario un frequente monitoraggio per ridurre il rischio emorragico.

Il trattamento con cilostazolo è controindicato nei pazienti in terapia con due o più antiaggreganti piastrinici/anticoagulanti supplementari (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori degli enzimi del citocromo P-450 (CYP)

Cilostazolo è metabolizzato estesamente dagli enzimi del CYP, in particolare CYP3A4 e CYP2C19, e in misura minore CYP1A2. Il metabolita deidro, la cui potenza è maggiore di 4 - 7 volte rispetto a quella di cilostazolo nell'inibire l'aggregazione piastrinica, sembra essere formato principalmente tramite il CYP3A4. Il metabolita 4'-trans-idrossi, con potenza pari a un quinto di quella di cilostazolo, sembra

essere formato prevalentemente tramite il CYP2C19. Di conseguenza, i farmaci inibitori del CYP3A4 (ad esempio alcuni macrolidi, antifungini azolici, inibitori delle proteasi) o del CYP2C19 (come gli inibitori della pompa protonica [PPI]) accrescono l'attività farmacologica totale e possono potenziare gli effetti indesiderati di cilostazolo. Di conseguenza, per pazienti che assumono contemporaneamente forti inibitori del CYP3A4 o del CYP2C19 la dose raccomandata è 50 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di cilostazolo con eritromicina (un inibitore del CYP3A4) ha portato a un aumento del 72% nella AUC del cilostazolo, accompagnato da un aumento di 6% nella AUC del metabolita deidro e da un aumento del 119% della AUC del metabolita 4'-trans-idrossi.

In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica di cilostazolo aumenta del 34% con la co-somministrazione con eritromicina. Sulla base di tali dati, la dose raccomandata di cilostazolo è 50 mg due volte al giorno in presenza di eritromicina e di agenti analoghi (ad esempio claritromicina).

La co-somministrazione di ketoconazolo (un inibitore del CYP3A4) con cilostazolo ha portato a un aumento del 117% della AUC del cilostazolo, accompagnato da una riduzione del 15% della AUC per il metabolita deidro, e un aumento del 87% della AUC del metabolita 4'-trans-idrossi. In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica di cilostazolo aumenta del 35% con la co-somministrazione con ketoconazolo. Sulla base di tali dati, la dose raccomandata di cilostazolo è 50 mg due volte al giorno in presenza di ketoconazolo e agenti analoghi (ad esempio itraconazolo).

La somministrazione di cilostazolo con diltiazem (un debole inibitore del CYP3A4) ha portato a un aumento del 44% nella AUC del cilostazolo, accompagnato da un aumento del 4% della AUC del metabolita deidro e da un aumento del 43% della AUC del metabolita 4'-trans-idrossi.

In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica del cilostazolo aumenta del 19% con la co-somministrazione con diltiazem. Sulla base di tali dati, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La somministrazione di una singola dose di 100 mg di cilostazolo con 240 ml di succo di pompelmo (un inibitore del CYP3A4 intestinale) non ha avuto effetti di rilievo sulla farmacocinetica del cilostazolo. Sulla base di tali dati, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Un effetto rilevante dal punto di vista clinico su cilostazolo è comunque possibile con quantità maggiori di succo di pompelmo.

La somministrazione di cilostazolo con omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) ha aumentato del 22% la AUC del cilostazolo, con un aumento del 68% della AUC del metabolita deidro, e una riduzione del 36% della AUC del metabolita 4'-trans-idrossi. In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica aumenta del 47% con la co-somministrazione con omeprazolo. Sulla base di tali dati, la dose raccomandata di cilostazolo è 50 mg due volte al giorno in presenza di omeprazolo

Substrati degli enzimi del citocromo P-450

È stato dimostrato che il cilostazolo aumenta la AUC della lovastatina (un substrato sensibile per il CYP3A4) e il suo acido beta-idrossi nella misura del 70%. Si consiglia cautela nel co-somministrare il cilostazolo con substrati del CYP3A4 con indice terapeutico basso (come cisapride, alofantrina, pimozide, derivati dell'ergot). Si raccomanda attenzione nella co-somministrazione con statine metabolizzate dal CYP3A4, per esempio simvastatina, atorvastatina e lovastatina.

Induttori degli enzimi del citocromo P-450

Non è stato valutato l'effetto degli induttori del CYP3A4 e del CYP2C19 (come carbamazepina, fenitoina, rifampicina ed erba di san Giovanni) sulla farmacocinetica di cilostazolo. L'effetto antiaggregante piastrinico può venire teoricamente alterato e deve essere attentamente monitorato in caso di co-somministrazione di cilostazolo e di induttori del CYP3A4 e CYP2C19. Negli studi clinici, il fumo di sigaretta (che induce il CYP1A2) ha ridotto del 18% le concentrazioni plasmatiche di cilostazolo.

Altre potenziali interazioni

È necessaria cautela nella co-somministrazione del cilostazolo e qualunque altro agente con potenziale effetto ipotensivo, per via della possibilità di effetti ipotensivi additivi con una tachicardia riflessa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di cilostazolo in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. CILOSTAZOLO EG non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

L'escrezione di cilostazolo nel latte materno è stata osservata in studi sugli animali. L'escrezione di cilostazolo nel latte materno umano non è nota. A causa del potenziale effetto dannoso per il neonato allattato con latte materno da una madre in trattamento, l'uso di CILOSTAZOLO EG non è raccomandato

durante l'allattamento.

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 veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse osservate più comunemente negli studi clinici sono state cefalea (in >30%), diarrea e feci anomale (ciascuna in >15%). Tali reazioni sono state solitamente di intensità da lieve a moderata e talvolta sono state alleviate riducendo la dose.

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e in seguito alla commercializzazione del farmaco sono riportate nella tabella che segue.

Le frequenze corrispondono a:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$)

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 successivo all'immissione in commercio sono considerate non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| | | |
|--|---------------------|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Comune | Ecchimosi |
| | Non comune | Anemia |
| | Raro | Prolungamento del tempo di sanguinamento, trombocitopenia |
| | Non nota | Tendenza al sanguinamento, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, leucopenia, pancitopenia, anemia aplastica |
| Disturbi del sistema | Non comune | Reazione allergica |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comune | Edema (periferico, facciale), anoressia |
| | Non comune | Iperglicemia, diabete mellito |
| Disturbi psichiatrici | Non comune | Ansia |
| Patologie del sistema nervoso | Molto comune | Cefalea |
| | Comune | Capogiri |
| | Non comune | Insonnia, sogni anomali |
| | Non nota | Paresi, ipoestesia |
| Patologie dell'occhio | Non nota | Congiuntivite |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Non nota | Tinnito |
| Patologie cardiache | Comune | Palpitazioni, tachicardia, angina pectoris, aritmia, extrasistoli ventricolare |
| | Non comune | Infarto del miocardio, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare, sincope |
| Patologie vascolari | Non comune | Emorragia oculare, epistassi, emorragia gastrointestinale, emorragia non specificata, ipotensione ortostatica |

| | | |
|---|--------------|---|
| | Non nota | Vampate di calore, ipertensione, ipotensione, emorragia cerebrale, emorragia polmonare, emorragia muscolare, emorragia del tratto |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comune | Rinite, faringite |
| | Non comune | Dispnea, polmonite, tosse |
| | Non nota | Polmonite interstiziale |
| Patologie gastrointestinali | Molto comune | Diarrea, feci anomale |
| | Comune | Nausea e vomito, dispepsia, flatulenza, dolore addominale |
| | Non comune | Gastrite |
| Patologie epatobiliari | Non nota | Epatite, anomalie della funzione epatica, ittero |
| Patologie della cute e del sottocutaneo | Comune | Eruzione cutanea, prurito |
| | Non nota | Eczema, eruzioni cutanee, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, orticaria |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Non comune | Mialgia |
| Patologie renali e urinarie | Raro | Insufficienza renale, compromissione renale |
| | Non nota | Ematuria, pollachiuria |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune | Dolore toracico, astenia |
| | Non comune | Brividi, malessere |
| | Non nota | Piressia, dolore |
| Esami diagnostici | Non nota | Aumento dei livelli di acido urico, aumento dell'azotemia, aumento della creatinina ematica |

È stato osservato un aumento della frequenza di palpitazioni e di edema periferico somministrando cilostazolo contemporaneamente con altri vasodilatatori che causano tachicardia riflessa, come i calcio-antagonisti derivati dalla diidropiridina.

Il solo evento avverso che ha portato all'interruzione della terapia in $\geq 3\%$ dei pazienti trattati con cilostazolo è stata la cefalea. Altre cause frequenti di interruzione includevano palpitazioni e diarrea (ciascuna in 1,1%).

Di per sé cilostazolo può comportare un aumentato rischio emorragico, a sua volta potenziato dalla co-somministrazione di qualunque altro agente caratterizzato da tale effetto.

Il rischio di emorragia intraoculare può essere superiore nei pazienti diabetici.

Un aumento della frequenza di diarrea e palpitazioni è stato riscontrato in pazienti di età superiore a 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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni sul sovradosaggio acuto nell'uomo sono limitate. I segni e i sintomi prevedibili sono forte cefalea, diarrea, tachicardia ed eventualmente, aritmia cardiaca.

I pazienti devono essere posti sotto osservazione, istituendo le terapie di supporto del caso. Procedere all'evacuazione gastrica inducendo il vomito o con lavanda gastrica, come pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, antiaggreganti piastrinici esclusa eparina.
Codice ATC: B01AC23

Meccanismo d'azione

Dai dati generati in nove studi controllati verso placebo (in cui 1.634 pazienti sono stati esposti a cilostazolo), è stato dimostrato che cilostazolo migliora la capacità di fare moto variando la Distanza di Claudicatio Assoluta (ACD, o distanza massima di deambulazione) e la Distanza di Claudicatio Iniziale (ICD, o distanza di deambulazione senza dolore), come dimostrato dalle prove con "treadmill test". Dopo 24 settimane di trattamento, la somministrazione di cilostazolo 100 mg due volte al giorno ha portato ad aumenti della ACD media fra 60,4 e 129,1 metri, e inoltre ad aumenti medi della ICD fra 47,3 e 93,6 metri.

Una meta-analisi basata sulle differenze medie ponderate fra i nove studi ha indicato un significativo aumento globale assoluto post-basale di 42 m nella distanza massima di deambulazione (ACD) per cilostazolo 100 mg due volte al giorno rispetto al miglioramento riscontrato con il placebo. Questo corrisponde a un miglioramento relativo di 100% a confronto con il placebo. Tale effetto appariva inferiore nei soggetti diabetici, rispetto ai pazienti non affetti da diabete.

Effetti farmacodinamici

Studi sugli animali hanno dimostrato effetti vasodilatatori da parte di cilostazolo, e questo è stato dimostrato anche 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 il rilascio da parte delle piastrine del fattore di crescita piastrino-derivato e del PF-4 nelle piastrine umane.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi sugli animali e sull'uomo (in vivo ed ex vivo) hanno evidenziato un'inibizione reversibile dell'aggregazione piastrinica da parte del cilostazolo. L'inibizione è efficace contro svariati aggreganti (compresi sforzo di taglio, acido arachidonico, collagene, ADP e adrenalina); nell'uomo, tale inibizione dura fino a 12 ore e dietro cessazione della somministrazione del cilostazolo, si è avuto il ripristino dell'aggregazione entro 48-96 ore, senza iperaggregabilità di rebound. Gli effetti sui lipidi plasmatici in circolo sono stati esaminati nei pazienti in trattamento con cilostazolo. Dopo 12 settimane, in confronto con il placebo, cilostazolo 100 mg due volte al giorno ha prodotto una riduzione dei trigliceridi di 0,33 mmol/l (15%) e un aumento del colesterolo HDL di 0,10 mmol/l (10%).

Uno studio di Fase IV randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo è stato condotto al fine di valutare gli effetti a lungo termine del cilostazolo, particolarmente in termini di mortalità e di sicurezza. In totale, 1.439 pazienti con claudicazione intermittente e non cardio scompensati hanno ricevuto terapia con il cilostazolo o con il placebo per un massimo di tre anni. Per quanto concerne la mortalità, la percentuale di eventi di Kaplan-Meier a 36 mesi per i decessi durante la terapia con il farmaco dello studio, con un tempo mediano di 18 mesi di assunzione del farmaco dello studio, è stata 5,6% (IC 95% fra 2,8 e 8,4%) per il cilostazolo e 6,8% (IC 95% fra 1,9 e 11,5%) per il placebo. Dal trattamento a lungo termine con il cilostazolo non sono emerse riserve in merito alla sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a dosi multiple di cilostazolo 100 mg due volte al giorno, in pazienti con malattia vascolare periferica, lo steady-state viene raggiunto entro 4 giorni.

Distribuzione

Cilostazolo si lega per 95-98% alle proteine, prevalentemente all'albumina. Il metabolita deidro e il metabolita 4'-trans-idrossi presentano un legame proteico rispettivamente di 97,4% e 66%.

Biotrasformazione

Non vi sono evidenze dell'induzione di enzimi microsomiali epatici da parte di cilostazolo.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione apparente per il cilostazolo è di 10,5 ore. I principali metaboliti sono due: un deidro-cilostazolo e un 4'-trans-idrossi cilostazolo, entrambi con emivite apparenti analoghe. Il metabolita deidro è 4 - 7 volte più attivo come antiaggregante piastrinico rispetto al composto progenitore, mentre nel caso del metabolita 4'-trans-idrossi tale attività è pari a un quinto. Le concentrazioni plasmatiche (misurate mediante la AUC) dei metaboliti deidro e 4'-trans-idrossi sono ~41% e ~12% delle concentrazioni di cilostazolo.

Cilostazolo è eliminato principalmente per metabolismo e successiva escrezione urinaria dei metaboliti. I principali isoenzimi coinvolti nella sua biotrasformazione sono il citocromo P-450 CYP3A4, in misura minore il CYP2C19, e ancor meno il CYP1A2.

La via primaria di eliminazione è quella urinaria (74%) con il restante volume escreto nelle feci. Nessuna quantità misurabile di cilostazolo viene escreta immodificata nelle urine, e meno del 2% della dose viene escreto sotto forma di metabolita deidro di cilostazolo. Circa 30% della dose è escreta nelle urine sotto forma di metabolita 4'-trans-idrossi. Il resto è escreto come metaboliti, nessuno dei quali supera il 5% del totale escreto.

Linearità/Non linearità

La C_{max} di cilostazolo e dei suoi principali metaboliti in circolo aumenta in modo meno che proporzionale rispetto all'incremento delle dosi. Tuttavia, la AUC per cilostazolo e i suoi metaboliti cresce in modo pressoché proporzionale alla dose.

Relazione(i) farmacocinetica/farmacodinamica

La farmacocinetica del cilostazolo e dei suoi metaboliti non ha risentito in maniera significativa dell'età o del sesso in soggetti sani la cui età rientra fra 50 e 80 anni.

In soggetti con grave compromissione della funzionalità renale, la frazione libera del cilostazolo è stata superiore del 27% e sia la C_{max} che la AUC erano inferiori rispettivamente di 29% e 39% rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma. C_{max} e AUC del metabolita deidro erano inferiori rispettivamente di 41% e 47% nei soggetti con grave compromissione della funzionalità renale, in confronto ai soggetti con funzionalità renale nella norma. C_{max} e AUC del metabolita 4'-trans-idrossi erano superiori rispettivamente di 173% e 209% nei soggetti con grave compromissione della funzionalità renale. Il medicinale non deve essere somministrato a pazienti con clearance della creatinina <25 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

Non ci sono dati in pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado moderato o grave, e poiché cilostazolo viene largamente metabolizzato dagli enzimi epatici, il medicinale non deve essere usato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cilostazolo e molti dei suoi metaboliti sono inibitori della fosfodiesterasi (PDE) III che sopprimono la degradazione dell'AMP ciclico, con il risultato di un aumento del cAMP in varie tipologie tissutali, comprese piastrine e vasi ematici. Come per altri inotropi positivi e vasodilatatori, cilostazolo ha prodotto lesioni cardiovascolari nei cani. Tali lesioni non sono emerse nei ratti e nelle scimmie e sono considerate specifiche per la specie canina. L'esame del QTc nei cani e nelle scimmie non ha evidenziato prolungamento dopo la somministrazione del cilostazolo o dei suoi metaboliti.

Gli studi di mutagenicità sono stati negativi in termini di mutazione dei geni batterici, riparazione del DNA batterico, mutazione genetica delle cellule mammarie e aberrazione cromosomica midollare murina in vivo. Nei test in vitro su cellule di ovaio di criceto cinese, cilostazolo ha prodotto un aumento debole ma significativo nella frequenza delle aberrazioni cromosomiche. Non sono stati osservati esiti neoplastici inconsueti in studi di carcinogenicità della durata di due anni nei ratti, con dosi orali (dietetiche) fino a 500 mg/kg/die, e nei topi a dosi massime di 1.000 mg/kg/die.

Nei ratti trattati durante la gravidanza, i pesi fetali risultavano inferiori. Con posologie elevate è stato inoltre riscontrato un aumento dei feti con malformazioni esterne, viscerali e scheletriche. Con dosi inferiori, sono stati osservati ritardi nell'ossificazione. L'esposizione a stadi avanzati della gestazione ha causato maggiore frequenza di natimortalità e di progenie di peso ridotto. Un'aumentata frequenza di ritardo nell'ossificazione dello sterno è emersa nei conigli.

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
Carmellosa calcica
Ipromellosa
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni contenenti 14, 20, 28, 50, 56, 98 compresse confezionate in blister PVC/PVDC alluminio. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

AIC n. 042770115 - 100 mg compresse, 14 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 042770038 - 100 mg compresse, 20 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 042770040 - 100 mg compresse, 28 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 042770065 - 100 mg compresse, 50 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 042770077 - 100 mg compresse, 56 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 042770091 - 100 mg compresse, 98 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO