

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pletal 50 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 50 mg di cilostazolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse bianche, rotonde, piatte, recanti la dicitura "OG31" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Pletal è indicato in seconda linea, in pazienti nei quali modifiche dello stile di vita (compreso smettere di fumare e programmi di attività fisica [con supervisione]) e altri interventi appropriati non hanno migliorato in modo sufficiente i sintomi della *claudicatio intermittens*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di cilostazolo è 100 mg due volte al giorno. Il cilostazolo deve essere assunto 30 minuti prima della prima colazione e della cena. L'assunzione di cilostazolo con il cibo ha evidenziato un aumento delle concentrazioni massime (C_{max}) di cilostazolo nel plasma, che può essere associato con un'aumentata frequenza di reazioni avverse.

Il trattamento con cilostazolo deve essere avviato da medici esperti nella gestione della *claudicatio intermittens* (vedere anche paragrafo 4.4).

Il medico deve riesaminare il paziente dopo 3 mesi di trattamento, per l'eventuale sospensione del cilostazolo laddove si osserva un effetto inadeguato o i sintomi non sono migliorati.

I pazienti in terapia con cilostazolo devono proseguire 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).

Anziani

Non vi sono particolari requisiti posologici per gli anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di <Medicinale contenente cilostazolo> nei bambini non sono state stabilite.

Insufficienza renale

Non è necessario aggiustare la dose in pazienti con clearance della creatinina > 25 ml/min. Cilostazolo è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina ≤ 25 ml/min.

Insufficienza epatica

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

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità accertata al cilostazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Insufficienza renale grave: clearance della creatinina ≤ 25 ml/min
- Insufficienza epatica moderata o grave
- Scompenso cardiaco congestizio
- Gravidanza
- Pazienti con accertata predisposizione emorragica (per esempio ulcerazione peptica attiva, recente ictus emorragico [negli ultimi sei 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).

Deve essere prestata cautela 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 del 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 che non richiede 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 di 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 e 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

All'interno di uno studio clinico con singola dose, non è stato possibile osservare 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 potrebbero 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 di 72% nella AUC del cilostazolo, accompagnato da un aumento di 6% nella AUC del metabolita deidro e da un aumento di 119% della AUC del metabolita 4'-trans-idrossi. In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica di cilostazolo aumenta di 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 di 117% della AUC per il cilostazolo, accompagnato da una riduzione di 15% della AUC per il metabolita deidro, e un aumento di 87% della AUC per il metabolita 4'-trans-idrossi. In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica di cilostazolo aumenta di 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 di 44% nella AUC per il cilostazolo, accompagnato da un aumento di 4% della AUC del metabolita deidro e da un aumento di 43% della AUC del metabolita 4'-trans-idrossi. In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica del cilostazolo aumenta di 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 di 22% la AUC per il cilostazolo, con un aumento di 68% della AUC per il metabolita deidro, e una riduzione di 36% della AUC per il metabolita 4'-trans-idrossi. In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica aumenta di 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 β -idrossi nella misura del 70%. Si consiglia cautela nel co-somministrare il cilostazolo con substrati del CYP3A4 con stretto indice terapeutico (come cisapride, alofantrina, pimozide, derivati di segale cornuta). 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 S. 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 di 18% le concentrazioni plasmatiche di cilostazolo.

Altre potenziali interazioni

È necessaria cautela nel co-somministrare cilostazolo con qualunque altro agente in grado di ridurre la pressione arteriosa, a causa della possibilità di un effetto ipotensivo aggiuntivo con 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. <Medicinale contenente cilostazolo> non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

L'escrezione di cilostazolo nel latte materno è stata riportata 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 <Medicinale contenente cilostazolo> non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

Cilostazol 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 riportate 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 riportate negli studi clinici e successivamente all'immissione in commercio sono incluse 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, trombocitemia
	Non nota	Tendenza emorragica, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, leucopenia, pancitopenia, anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazione allergica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Edema (periferico, facciale), anoressia
	Non comune	Iperglicemia, diabete mellito
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansietà
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiri
	Non comune	Insonnia, turbe oniriche
	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 ventricolari
	Non comune	Infarto del miocardio, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco congestizio, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare, sincope
Patologie vascolari	Non comune	Emorragia oculare, epistassi, emorragia gastrointestinale, emorragia non specificata, ipotensione ortostatica
	Non nota	Vampate, ipertensione, ipotensione, emorragia cerebrale, emorragia polmonare, emorragia muscolare, emorragia del tratto respiratorio, emorragia sottocutanea
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 funzionalità epatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash, 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 Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni sul sovradosaggio acuto nell'uomo sono limitate. I segni e i sintomi prevedibili sono forte cefalea, diarrea, tachicardia e, possibilmente, 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: B01A C

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 attestato 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.

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 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 <Medicinale contenente cilostazolo>. Dopo 12 settimane, in confronto con il placebo, <Medicinale contenente 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 verso 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 cardioscompensati 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% (CI 95% fra 2,8 e 8,4%) per il cilostazolo, e 6,8% (CI 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

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.

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.

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 di 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.

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

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

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 insufficienza 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. La C_{max} e la AUC del metabolita deidro erano inferiori rispettivamente

di 41% e 47% nei soggetti con grave insufficienza renale, a rapporto con i soggetti con funzionalità renale nella norma. La C_{max} e la AUC del metabolita 4'-trans-idrossi erano superiori rispettivamente di 173% e 209% nei soggetti con grave insufficienza renale. Cilostazolo non deve essere somministrato a pazienti con clearance della creatinina < 25 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

Non ci sono dati in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, e poiché cilostazolo viene metabolizzato estesamente da enzimi epatici, il medicinale non deve essere usato in tali 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 stufi 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.

Cilostazol 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 carmellosio, ipromellosa e 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, 30, 50, 56, 98, 100, 112 e 168 compresse, e confezioni ospedaliere con 70 (5x14) compresse, in blister di PVC/Alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham
SL3 6PJ
Regno Unito

Rappresentante per la vendita

Italfarmaco S.p.A
Viale F. Testi, 330
20126 Milano
Italia

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

50 mg compresse 14 compresse	AIC 034887152/M
50 mg compresse 20 compresse	AIC 034887164/M
50 mg compresse 28 compresse	AIC 034887176/M
50 mg compresse 30 compresse	AIC 034887188/M
50 mg compresse 50 compresse	AIC 034887190/M
50 mg compresse 56 compresse	AIC 034887202/M
50 mg compresse 98 compresse	AIC 034887214/M
50 mg compresse 100 compresse	AIC 034887226/M
50 mg compresse 112 compresse	AIC 034887238/M
50 mg compresse 168 compresse	AIC 034887240/M
50 mg compresse 70 compresse	AIC 034887253/M CONFEZIONE OSPEDALIERA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/12/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pletal 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 bianche, rotonde, piatte, recanti la dicitura "OG31" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Pletal è indicato in seconda linea, in pazienti nei quali modifiche dello stile di vita (compreso smettere di fumare e programmi di attività fisica [con supervisione]) e altri interventi appropriati non hanno migliorato in modo sufficiente i sintomi della *claudicatio intermittens*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Pletal è 100 mg due volte al giorno. Il cilostazolo deve essere assunto 30 minuti prima della prima colazione e della cena. L'assunzione di cilostazolo con il cibo ha evidenziato un aumento delle concentrazioni massime (C_{max}) di cilostazolo nel plasma, che può essere associato con un'aumentata frequenza di reazioni avverse.

Il trattamento con Pletal deve essere avviato da medici esperti nella gestione della *claudicatio intermittens* (vedere anche paragrafo 4.4).

Il medico deve riesaminare il paziente dopo 3 mesi di trattamento, per l'eventuale sospensione del cilostazolo laddove si osserva un effetto inadeguato o i sintomi non sono migliorati.

I pazienti in terapia con cilostazolo devono proseguire 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).

Anziani

Non vi sono particolari requisiti posologici per gli anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di <Medicinale contenente cilostazolo> nei bambini non sono state stabilite.

Insufficienza renale

Non è necessario aggiustare la dose in pazienti con clearance della creatinina > 25 ml/min. Cilostazolo è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina ≤ 25 ml/min.

Insufficienza epatica

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

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità accertata al cilostazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Insufficienza renale grave: clearance della creatinina ≤ 25 ml/min
- Insufficienza epatica moderata o grave
- Scompenso cardiaco congestizio
- Gravidanza
- Pazienti con accertata predisposizione emorragica (per esempio ulcerazione peptica attiva, recente ictus emorragico [negli ultimi sei 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).

Deve essere prestata cautela 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 del 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 che non richiede 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 di 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 e 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

All'interno di uno studio clinico con singola dose, non è stato possibile osservare 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 potrebbero 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 di 72% nella AUC del cilostazolo, accompagnato da un aumento di 6% nella AUC del metabolita deidro e da un aumento di 119% della AUC del metabolita 4'-trans-idrossi. In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica di cilostazolo aumenta di 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 di 117% della AUC per il cilostazolo, accompagnato da una riduzione di 15% della AUC per il metabolita deidro, e un aumento di 87% della AUC per il metabolita 4'-trans-idrossi. In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica di cilostazolo aumenta di 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 di 44% nella AUC per il cilostazolo, accompagnato da un aumento di 4% della AUC del metabolita deidro e da un aumento di 43% della AUC del metabolita 4'-trans-idrossi. In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica del cilostazolo aumenta di 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 di 22% la AUC per il cilostazolo, con un aumento di 68% della AUC per il metabolita deidro, e una riduzione di 36% della AUC per il metabolita 4'-trans-idrossi. In base alla AUC, la complessiva attività farmacologica aumenta di 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 β -idrossi nella misura del 70%. Si consiglia cautela nel co-somministrare il cilostazolo con substrati del CYP3A4 con stretto indice terapeutico (come cisapride, alofantrina, pimozide, derivati di segale cornuta). 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 S. 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 di 18% le concentrazioni plasmatiche di cilostazolo.

Altre potenziali interazioni

È necessaria cautela nel co-somministrare Pletal con qualunque altro agente in grado di ridurre la pressione arteriosa, a causa della possibilità di un effetto ipotensivo aggiuntivo con 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. Pletal non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

L'escrezione di cilostazolo nel latte materno è stata riportata 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 Pletal non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

Cilostazol 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 riportate 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 riportate negli studi clinici e successivamente all'immissione in commercio sono incluse 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, trombocitemia
	Non nota	Tendenza emorragica, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, leucopenia, pancitopenia, anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazione allergica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Edema (periferico, facciale), anoressia
	Non comune	Iperglicemia, diabete mellito
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansietà
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiri
	Non comune	Insonnia, turbe oniriche
	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 ventricolari
	Non comune	Infarto del miocardio, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco congestizio, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare, sincope
Patologie vascolari	Non comune	Emorragia oculare, epistassi, emorragia gastrointestinale, emorragia non specificata, ipotensione ortostatica
	Non nota	Vampate, ipertensione, ipotensione, emorragia cerebrale, emorragia polmonare, emorragia muscolare, emorragia del tratto respiratorio, emorragia sottocutanea
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 funzionalità epatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash, 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 palpazioni 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 palpazioni 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 palpazioni 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 Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni sul sovradosaggio acuto nell'uomo sono limitate. I segni e i sintomi prevedibili sono forte cefalea, diarrea, tachicardia e, possibilmente, 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: B01A C

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 attestato 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.

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 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 <Medicinale contenente cilostazolo>. Dopo 12 settimane, in confronto con il placebo, <Medicinale contenente 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 verso 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 cardioscompensati 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% (CI 95% fra 2,8 e 8,4%) per il cilostazolo, e 6,8% (CI 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

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.

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.

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 di 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.

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

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

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 insufficienza 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. La C_{max} e la AUC del metabolita deidro erano inferiori rispettivamente

di 41% e 47% nei soggetti con grave insufficienza renale, a rapporto con i soggetti con funzionalità renale nella norma. La C_{max} e la AUC del metabolita 4'-trans-idrossi erano superiori rispettivamente di 173% e 209% nei soggetti con grave insufficienza renale. Cilostazolo non deve essere somministrato a pazienti con clearance della creatinina < 25 ml/min (vedere paragrafo 4.3).

Non ci sono dati in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, e poiché cilostazolo viene metabolizzato estesamente da enzimi epatici, il medicinale non deve essere usato in tali 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 stufi 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.

Cilostazol 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 carmellosio, ipromellosa e 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, 30, 50, 56, 98, 100, 112 e 168 compresse, e confezioni ospedaliere con 70 (5x14) compresse, in blister di PVC/Alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham
SL3 6PJ
Regno Unito

Rappresentante per la vendita

Italfarmaco S.p.A
Viale F. Testi, 330
20126 Milano
Italia

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

100 mg compresse 14 compresse	AIC 034887265/M
100 mg compresse 20 compresse	AIC 034887277/M
100 mg compresse 28 compresse	AIC 034887289/M
100 mg compresse 30 compresse	AIC 034887291/M
100 mg compresse 50 compresse	AIC 034887303/M
100 mg compresse 56 compresse	AIC 034887315/M
100 mg compresse 98 compresse	AIC 034887327/M
100 mg compresse 100 compresse	AIC 034887339/M
100 mg compresse 112 compresse	AIC 034887341/M
100 mg compresse 168 compresse	AIC 034887354/M
100 mg compresse 70 compresse	AIC 034887366/M CONFEZIONE OSPEDALIERA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/12/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO