

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cilostazol 2care4 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cilostazol 2care4 100 mg tabletter:

En tablett innehåller 100 mg cilostazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Cilostazol 2care4 100 mg tabletter:

Vit, benvit, rund platt, 8 mm i diameter, präglad med "100" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cilostazol 2care4 används för att förlänga den maximala och smärtfria gångsträckan för patienter med claudicatio intermittens (fönstertittarsjuka), vilka inte lider av vilosmärta och som saknar tecken på perifer vävnadsnekros (perifer artärsjukdom Fontaine stadium II).

Cilostazol 2care4 är avsett för andra linjens användning hos patienter där livsstilsförändringar (inklusive rökstopp och [övervakade] träningsprogram) och andra lämpliga insatser har misslyckats med att förbättra symptomen av claudicatio intermittens tillräckligt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen cilostazol är 100 mg två gånger dagligen. Cilostazol bör tas 30 minuter före frukost och kvällsmål. Intag av cilostazol tillsammans med måltid har visat sig öka de maximala plasmakoncentrationerna ($C_{\max}$) av cilostazol, vilket kan leda till en ökad förekomst av biverkningar.

Cilostazol bör initieras av läkare med erfarenhet av behandling av claudicatio intermittens (se även avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Läkaren bör utvärdera patienten efter 3 månaders behandling med syfte att avbryta cilostazol om en otillräcklig effekt observeras eller symtomen inte har förbättrats.

Patienter som får behandling med cilostazol bör fortsätta med sina livsstilsförändringar (rökavvänjning och motion) samt farmakologisk behandling (t.ex. lipidsänkande och trombocythämmande behandling) för att minska risken för kardiovaskulära händelser. Cilostazol är inte en ersättning för sådana behandlingar.

Minskning av dosen till 50 mg två gånger dagligen rekommenderas till patienter som får läkemedel som kraftigt hämmar CYP3A4, t.ex. vissa makrolider, azolantimykotika, proteashämmare, eller läkemedel som kraftigt hämmar CYP2C19, t.ex. omeprazol (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Äldre

Det finns inga särskilda doseringsrekommendationer för äldre.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn har inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

Doseringen behöver inte justeras för patienter med kreatininclearance >25 ml/min. Cilostazol är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance ≤25 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Doseringen behöver inte justeras för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data från patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion. Eftersom cilostazol i stor utsträckning metaboliseras av leverenzym, är det kontraindicerat hos patienter med måttlig eller svår nedsättning av leverfunktionen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svårt nedsatt njurfunktion: kreatininclearance ≤ 25 ml/min
- Måttlig eller svår nedsättning av leverfunktionen
- Kronisk hjärtsvikt
- Graviditet
- Patienter med känd blödningsbenägenhet (t.ex. blödande magsår, nyligen (inom sex månader) inträffad hemorragisk stroke, proliferativ diabetisk retinopati, dåligt kontrollerat högt blodtryck)
- Patienter med ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer eller multifokala VES i anamnesen, även om de behandlas framgångsrikt medikamentellt, samt hos patienter med förlängt QTc-intervall
- Patienter med en historia av allvarlig takyarytmi
- Patienter som samtidigt behandlas med två eller flera ytterligare trombocythämmande eller antikoagulerande medel (t.ex. acetylsalicylsyra, klopidoogrel, heparin, warfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban)
- Patienter med instabil angina pectoris, hjärtinfarkt inom de senaste 6 månaderna, eller en koronar intervention under de senaste 6 månaderna.

4.4 Varningar och försiktighet

Lämpligheten av behandling med cilostazol bör noga övervägas tillsammans med andra behandlingsalternativ såsom revaskularisering.

Baserat på verkningsmekanismen kan cilostazol inducerar takykardi, hjärtklappning, takyarytmi och / eller hypotension. Ökningen i hjärtfrekvens i samband med cilostazol är ungefär 5 till 7 bpm, hos riskpatienter kan detta följaktligen framkalla angina pectoris.

Patienter som kan löpa ökad risk för allvarliga hjärtbiverkningar som ett resultat av ökad hjärtfrekvens, t.ex. patienter med stabil kranskärslsjukdom, bör övervakas noggrant under behandlingen med cilostazol, medan användningen av cilostazol till patienter med instabil angina pectoris eller hjärtinfarkt / koronar intervention inom de senaste 6 månaderna, eller en historia av allvarlig takyarytmi är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av cilostazol till patienter med supraventrikulära eller ventrikulära extrasystolier och till patienter med förmaksflimmer eller förmaksfladder.

Patienten bör instrueras att rapportera förekomst av blödningar eller blåmärken under behandlingen. I händelse av retinala blödningar skall cilostazolbehandlingen stoppas. Se avsnitt 4.3 och 4.5 för ytterligare information om blödningsrisker.

Till följd av den trombocytaggregationshämmande effekten av cilostazol är det möjligt att en ökad blödningsrisk kan förekomma i samband med kirurgiskt ingrepp (även vid mindre invasiva ingrepp som t.ex. tandextraktion). Om en patient skall genomgå elektiv kirurgi, och trombocythämmande behandling inte är nödvändig, skall cilostazol sättas ut 5 dagar före ingreppet.

Sällsynta eller mycket sällsynta fall har rapporterats av hematologiska abnormaliteter, inkl. trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos, pancytopeni och aplastisk anemi (se avsnitt 4.8). De flesta patienterna återhämtade sig när cilostazol sattes ut. För vissa fall av pancytopeni och aplastisk anemi var dock utgången dödlig.

Patienterna bör instrueras att förutom blödningsbenägenhet och blåmärkesbildning omedelbart rapportera in andra tecken som kan tyda på tidig utveckling av bloddyskrasi, t.ex. feber och halsont. En fullständig blodräkning bör utföras vid misstanke om infektion eller om det finns andra kliniska tecken på bloddyskrasi. Cilostazol ska sättas ut omedelbart om det finns kliniska eller laboratoriebevis på hematologiska abnormaliteter.

Hos patienter som får starka hämmare av CYP3A4 eller CYP2C19, har plasmanivåerna av cilostazol visat sig höjas. I dessa fall rekommenderas en cilostazol dos av 50 mg två gånger dagligen. Se avsnitt 4.5 för ytterligare information.

Försiktighet krävs vid samtidig administrering av cilostazol med något annat läkemedel som kan minska blodtrycket p.g.a. möjligheten av att det kan uppstå en additiv hypotensiv effekt med refleks-takykardi. Se även avsnitt 4.8.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av cilostazol med något annat läkemedel som inhiberar trombocytaggregeringen. Se avsnitt 4.2 och 4.5.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inhibitorer av trombocytaggregering

Cilostazol är en PDE III-inhibitor med antitrombocyttaktivitet. En klinisk studie av friska patienter som fick cilostazol 150 mg två gånger dagligen under fem dagar resulterade inte i någon förlängd blödningstid.

Acetylsalicylsyra (ASA)

Kortvarig (≤ 4 dagar) samtidig administrering av acetylsalicylsyra med cilostazol gav en 23-25% ökning av inhiberingen av ADP-inducerad *ex vivo* trombocyttaggregering vid jämförelse med enbart acetylsalicylsyra.

Det fanns ingen tydligt ökad blödningsbenägenhet hos patienter som fick cilostazol och acetylsalicylsyra jämfört med patienter som fick placebo och motsvarande doser acetylsalicylsyra.

Klopidogrel och andra trombocyt-aggregationshämmare

Samtidig administrering av cilostazol och klopidogrel hade ingen effekt på trombocyträkningen, protrombintiden (PT) eller aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT). I en klinisk studie med friska deltagare förlängdes blödningstiden på grund av enbart klopidogrel hos alla deltagarna och samtidig administrering med cilostazol resulterade inte i en signifikant tilläggs-effekt på blödningstiden. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av cilostazol med något annat läkemedel som inhiberar trombocyttaggregeringen. Blödningstiderna bör bevakas med jämna intervall. Behandling med cilostazol är kontraindicerad till patienter som får 2 eller flera ytterligare trombocythämmande/antikoagulerande medel (se avsnitt 4.3).

En högre blödning har observerats vid samtidig användning av klopidogrel, ASA och cilostazol i CASTLE-studien.

Oral antikoagulantia likt warfarin

I en klinisk studie med singeldoser observerades ingen inhibering av metabolismen av warfarin eller någon effekt på koaguleringsparametrarna (PT, aPTT, blödningstid). Emellertid rekommenderas försiktighet för patienter som ordinerar både cilostazol och antikoagulantia, och frekvent övervakning krävs för att reducera risken för blödningar.

Behandling med cilostazol är kontraindicerad till patienter som får 2 eller flera ytterligare trombocythämmande/antikoagulerande medel (se avsnitt 4.3).

Cytokrom P-450 (CYP) enzyminhibitorer

Cilostazol metaboliseras i hög grad av CYP-enzym, i synnerhet CYP3A4 och CYP2C19 samt i mindre utsträckning CYP1A2. Dehydro-metaboliten som är 4-7 gånger så potent som cilostazol i att inhibera trombocyttaggregation förefaller huvudsakligen bildas via CYP3A4. 4'-trans-hydroxymetaboliten

som är 1/5 så potent som cilostazol förefaller bildas primärt via CYP2C19. Läkemedel som hämmar CYP3A4 (t.ex. vissa makrolider, azole, anti-fungala-läkemedel, proteas inhibitorer) eller CYP2C19 (som protonpumpshämmare PPI) ökar den totala farmakologiska aktiviteten av cilostazol och skulle därmed även kunna öka dess biverkningar. Följaktligen, för patienter som samtidigt tar starka CYP3A4 eller hämmare CYP2C19 är den rekommenderade dosen 50 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

Administrering av cilostazol med erytromycin (en hämmare av CYP3A4) resulterade i en ökning av AUC för cilostazol med 72%, följt av en ökning med 6% av AUC för dehydro-metaboliten samt en ökning med 119% av AUC för 4'-trans-hydroxy-metaboliten.

Baserat på AUC ökar den totala farmakologiska aktiviteten hos cilostazol 34% vid samtidig administrering med erytromycin. Baserat på dessa data är den rekommenderade dosen cilostazol 50 mg två gånger dagligen i närvaro av erytromycin och liknande läkemedel (såsom klaritromycin).

Samtidig administrering av ketokonazol (en hämmare av CYP3A4) med cilostazol resulterade i en 117% ökning av AUC för cilostazol, följt av en 15% minskning av AUC för dehydro-metaboliten och en 87% ökning av AUC för 4'-trans-hydroxy-metaboliten. Baserat på AUC ökar den totala farmakologiska aktiviteten hos cilostazol 35% vid samtidig administrering med ketokonazol. Baserat

på dessa data är den rekommenderade dosen cilostazol 50 mg två gånger dagligen i närvaro av ketokonazol och liknande medel (t.ex. itrakonazol).

Administrering av cilostazol med diltiazem (en svag hämmare av CYP3A4) resulterade i en ökning av AUC för cilostazol med 44%, följt av en 4% ökning av AUC för dehydro-metaboliten och en 43% ökning av AUC för 4'-trans-hydroxy-metaboliten.

Baserat på AUC ökar den totala farmakologiska aktiviteten hos cilostazol 19% vid samtidig administrering med diltiazem. Baserat på dessa data är ingen dosjustering nödvändig.

Administrering av en singeldos på 100 mg cilostazol med 240 ml grapefruktjuice (en hämmare av intestinal CYP3A4) hade ingen märkbar effekt på farmakokinetiken hos cilostazol. Baserat på dessa data är ingen dosjustering nödvändig. En kliniskt relevant effekt på cilostazol är fortfarande möjligt vid högre mängder grapefruktjuice.

Administrering av cilostazol med omeprazol (en CYP2C19-hämmare) ökade AUC för cilostazol med 22%, följt av en 68% ökning av AUC för dehydro-metaboliten och en minskning med 36% av AUC för 4'-trans hydroxy metaboliten. Baserat på AUC ökar den totala farmakologiska aktiviteten med 47% vid samtidig administrering av omeprazol. Baserat på dessa data är den rekommenderade dosen cilostazol 50 mg två gånger dagligen i närvaro av omeprazol.

Cytokrom P-450 enzymsubstrat

Cilostazol har visats öka AUC för lovastatin (svag substrat för CYP3A4) och dess β -hydroxysyra med 70%. Försiktighet rekommenderas när cilostazol administreras tillsammans med CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. cisaprid, halofantrin, pimozid, ergot-derivat.) Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med statiner som metaboliseras genom CYP3A4 t ex simvastatin, atorvastatin och lovastatin.

Cytokrom P-450 enzym inducerare

Det har inte utvärderats hur farmakokinetiken för cilostazol påverkas av CYP3A4- och CYP2C19 inducerare (carbamazepin, fenobarbital, rifampicin och johannesört). Den trombocythämmande effekten kan teoretiskt sett vara förändrad och bör noga monitoreras när cilostazol administreras tillsammans med CYP3A4- och CYP2C19 inducerare. I kliniska studier minskade rökning (som inducerar CYP1A2) plasmakoncentrationen av cilostazol med 18 %

Andra möjliga interaktioner

Försiktighet krävs vid samtidig administrering av cilostazol med alla läkemedel som har potential att minska blodtrycket pga möjligheten till en additiv blodtryckssänkande effekt med reflex takyardi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data på användning av cilostazol hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. Cilostazol skall inte användas under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

I djurstudier har cilostazol visat sig passera över till bröstmjolk. Utsöndringen av cilostazol i bröstmjolk hos människa är okänd. Till följd av den potentiellt negativa effekten hos nyfödda som

ammass av en behandlad mamma rekommenderas inte behandling med cilostazol under amning.

Fertilitet

Cilostazol medförde en reversibel nedsättning av fertiliteten hos mushonor men inte hos andra djurarter (se avsnitt 5.3). Den kliniska signifikansen är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cilostazol kan förorsaka yrsel och patienten bör varnas för att framföra och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar rapporterade i kliniks prövningar och erfarenheter efter marknadsföring är inkluderade i tabellen nedan.

Frekvenserna är indelade enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvenserna av biverkningar observerade efter marknadsföring benämns som ”Ingen känd frekvens” (kan inte uppskattas av tillgänglig data).

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Vanliga	Ekymos
	Mindre vanliga	Anemi
	Sällsynta	Ökad blödningstid, trombocytopeni
	Ingen känd frekvens	Blödningstendens, trombocytopeni, granulocytopeni, agranulocytos, leukopeni, pancytopeni, aplastisk anemi
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Allergiska reaktioner
<i>Metabolism och nutrition</i>	Vanliga	Ödem (perifert, ansikte), anorexi
	Mindre Vanliga	Hyperglycemi, Diabetes mellitus
<i>Psykiska störningar</i>	Mindre vanliga	Oro
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Sömnlöshet, onormala drömmar
	Ingen känd frekvens	Paresis, hypestesi
<i>Ögon</i>	Ingen känd frekvens	Konjunktivit
<i>Öron och balansorgan</i>	Ingen känd frekvens	Tinnitus
<i>Hjärtat</i>	Vanliga	Hjärtklappning, takykardi, kärlkramp, arytm, ventrikulära extrasystolier
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt, förmaksflimmer, hjärtsvikt,

		supraventrikulär takykardi, ventrikulär takykardi, syncope
<i>Blodkär</i>	Mindre vanliga	Ögon blödningar, epistaxis, gastrintestinal blödning, ospecificerad blödning, ortostatisk hypotension
	Ingen känd frekvens	Rodnad, hypertension, hypotension, cerebrala blödningar, blödningar i andningsvägar, lungor och muskler, subkutana blödningar
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	Vanliga	Rinit, faryngit
	Mindre vanliga	Dyspné, pneumoni, hosta
	Ingen känd frekvens	Interstitiell pneumoni
<i>Mag-tarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Diarré, onormal avföring
	Vanliga	Illamående och kräkning, dyspepsi, gaser, buksmärtor
	Mindre vanliga	Gastrit
<i>Lever och gallvägar</i>	Ingen känd frekvens	Hepatit, försämrad leverfunktion, gulsot
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Utslag, klåda
	Ingen känd frekvens	Eksem, huderuptioner, Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mindre vanliga	Myalgi
<i>Njurar och urinvägar</i>	Sällsynta	Njursvikt, försämrad njurfunktion
	Ingen känd frekvens	Hematuri, ökad vattenkastningsfrekvens
<i>Allmänna symtom och/eller symtom från administreringsstället</i>	Vanliga	Bröstmärtor, asteni
	Mindre vanliga	Frossa, allmän sjukdomskänsla
	Ingen känd frekvens	Feber, smärta
<i>Undersökningar</i>	Ingen känd frekvens	Ökad urinsyrenivå, ökad urinsyrenivå i blodet, ökat serumkreatinin

En ökning av förekomsten av hjärklappning och perifert ödem observerades när cilostazol kombinerades med andra vasodilatorer som förorsakar refleks-takykardi, t.ex. dihydropyridin och kalciumkanalblockerare.

Den enda biverkan som resulterade i avbrott av behandlingen hos $\geq 3\%$ av de patienter som behandlades med cilostazol var huvudvärk. Andra orsaker till avbrott var hjärklappning och diarré (båda 1,1%).

Cilostazol kan i sig medföra en ökad risk för blödning, denna risk kan förstärkas av samtidig administrering av andra läkemedel med sådana effekter.

Risken för intraokulära blödningar kan vara högre hos patienter med diabetes.

En ökning av frekvensen av diarré och hjärklappning har visats hos patienter äldre än 70 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Informationen om akut överdosering hos människa är begränsad. Tecken och symptom kan förväntas vara svår huvudvärk, diarré, takykardi och möjligen hjärtarytmi.

Patienterna bör observeras och få symptomatisk behandling. Mag-tarmkanalen bör tömmas genom framkallad kräkning eller lavemang, vilket som bedöms lämpligast.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska läkemedel, trombocyttaggregeringsinhibitor exkl. heparin.
ATC-kod: B01A C

Verkningsmekanism

I resultaten från nio placebokontrollerade studier (där 1634 patienter exponerades för cilostazol), har det visats att cilostazol förbättrar gångsträckan. Bedömningarna baserades på förändringar av Absolute Claudication Distance (ACD, eller maximal gångsträcka) och Initial Claudication Distance (ICD, eller gångsträcka utan smärta) vid test på löpband. Efter 24 veckors behandling med cilostazol 100 mg 2 gånger dagligen var den genomsnittliga ökningen i ACD mellan 60,4-129,1 meter, medan den genomsnittliga ökningen av ICD var mellan 47,3-93,6 meter.

En meta-analys baserad på viktade genomsnittliga skillnader över de nio studierna indikerade att det förelåg en signifikant, absolut och generell förbättring av den maximala gångsträckan (ACD) med 42 meter för cilostazol 100 mg 2 gånger dagligen utöver förbättring som sågs med placebo.

Förändringen motsvarar en relativ förbättring med 100% jämfört mot placebo. Denna effekt syntes vara lägre hos diabetiker än hos icke-diabetiker.

Farmakodynamisk effekt

Djurstudier har visat att cilostazol har vasodilaterande effekter och detta har demonstrerats i mindre studier på människa där blodflödet i anklarna mättes med pletysmografi med s.k. strain gauge. Cilostazol inhiberar också proliferationen i den glatta muskelcellen hos råttor och hos de glatta muskelcellerna hos människa in vitro, och inhiberar trombocytfrihetsläppningsreaktionen för trombocytdriverad tillväxtfaktor och PF-4 hos human trombocyter.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier på djur och människa (in vivo och ex vivo) har visat att cilostazol förorsakar reversibel inhibering av trombocyttaggregeringen. Inhiberingen är verksamt mot ett spektrum av aggreganter (inkl. stress, arakidonsyra, kollagen, ADP och adrenalin). Hos människa föreligger inhiberingen i upp till 12 timmar, och vid avbruten administrering av cilostazol inträffade återhämtning av aggregeringen inom 48-96 timmar, utan efterföljande hyperaggregabilitet. Effekter på cirkulerande plasma lipider har undersökts hos patienter som tog cilostazol. Efter 12 veckor, jämfört med placebo, gav cilostazol 100 mg två gånger dagligen upphov till en reduktion av triglycerider med 0,33 mmol/L (15%) och en ökning av HDL-kolesterol med 0,10 mmol/L (10%).

En randomiserad, dubbel-blind och placebokontrollerad fas IV-studie med fokus på mortalitet och säkerhet genomfördes för att utvärdera långtids effekter av cilostazol. Totalt 1439 patienter, med claudicatio intermittens och utan hjärtsvikt, behandlades med cilostazol eller placebo i upp till tre år. Den observerade 36-månaders Kaplan Meier- analysen avseende mortalitet med en mediantid på studieläkemedlet som uppgick till 18 månader, visade 5,6% (95%CI 2,8 till 8,4%) för cilostazol och 6,8% (95%CI 1,9- 11,5%) för placebo. Långtidsbehandling med cilostazol väckte inte några säkerhetsfrågor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid upprepade doser av cilostazol 100 mg två gånger dagligen hos patienter med perifer vaskulär sjukdom uppnås steady state inom 4 dagar.

Distribution

Cilostazol är proteinbundet till 95-98%, främst till albumin. Dehydro-metaboliten och 4'-transhydroxy-metaboliten är proteinbundna till 97,4% resp. 66%.

Metabolism

Det finns inget bevis för att cilostazol inducerar hepatiska mikrosomala enzymer.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering av cilostazol är 10,5 timmar. Det finns två huvudsakliga metaboliter, dehydrocilostazol och 4'-trans-hydroxy-cilostazol, av vilka båda har liknande effektiva halveringstider. Dehydro-metaboliten är 4-7 gånger aktivare som trombocytantiaggregant än cilostazol och 4'-trans-hydroxy-metaboliten är en femtedel så aktiv. Plasmakoncentrationerna (mätt med AUC) av dehydro och 4'-transhydroxy metaboliterna är ~41% resp.~12% av cilostazolkoncentrationer.

Cilostazol elimineras främst genom metabolism och efterföljande utsöndring av metaboliter i urinen. De primära isoenzymer som involveras i dess metabolism är cytokrom P-450 CYP3A4, i mindre omfattning, CYP2C19, och i än mindre omfattning CYP1A2.

Den primära elimineringsvägen är urinutsöndring (74%) med resterande del via avföringen. Ingen mätbar mängd oförändrad cilostazol utsöndras i urinen och mindre än 2% av dosen utsöndras som dehydro-cilostazol-metabolit. Ca 30% av dosen utsöndras i urinen som 4'-trans-hydroxy-metabolit. Resten utsöndras som metaboliter, varav ingen överskrider 5% av den totala utsöndringen.

Linjäritet/icke-linjäritet

$C_{\max}$ för cilostazol och dess primära metaboliter ökar mindre än proportionellt med ökande doser. Emellertid ökar AUC för cilostazol och dess metaboliter ungefär proportionellt med dosen.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Farmakokinetiken för cilostazol och dess metaboliter påverkades inte signifikant av ålder eller kön hos friska försökspersoner i åldern 50-80 år.

Hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning var den fria andelen cilostazol 27% högre och både $C_{\max}$ och AUC var 29% resp. 39% lägre än hos patienter med normal njurfunktion. $C_{\max}$ och AUC för dehydro-metaboliten var 41% resp. 47% lägre hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning jämfört med patienter med normal njurfunktion. $C_{\max}$ och AUC för 4'-trans-hydroxy-cilostazol var 173% resp. 209% större hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning. Läkemedlet bör inte ges till patienter med en kreatininclearance <25ml/min (se avsnitt 4.3).

Det finns inga data avseende patienter med moderat till svår nedsättning av leverfunktionen. Eftersom cilostazol till stor del metaboliseras av leverenzymen, bör läkemedlet inte användas av dessa patienter (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cilostazol och flera av dess metaboliter är fosfodiesteras III hämmare som minskar nedbrytningen av cyklisk AMP, vilket resulterar i ökade nivåer av cAMP i olika vävnader som inkluderar trombocyter och blodkärl. Liksom andra positiva inotropa och vasodilaterande ämnen, framkallar cilostazol kardiiovaskulära lesioner hos hundar. Sådana lesioner sågs inte hos råttor eller apor och betraktas som artspecifika. Undersökningar av QTc hos hundar och apor visade inte någon förlängning efter administrering av cilostazol eller dess metaboliter.

Mutagenicitetsstudier var negativa i bakteriell genmutation, bakteriell DNA-reparation, genmutation i däggdjurscell och hos mus *in vivo* benmärgskromosomala aberrationer. I *in vitro* tester gjorda på ovarialceller från kinesisk hamster gav cilostazol en svag, men signifikant, ökning av frekvensen av kromosomala aberrationer. Inga ovanliga neoplastiska resultat observerades i 2-års carcinogenicitetsstudier hos råttor med orala (dietära) doser upp till 500 mg/kg/dag och hos möss i doser upp till 1000 mg/kg/dag.

Hos råttor som fick läkemedlet under dräktighet minskade fostrets vikt. Dessutom noterades en ökning av antalet foster med externa, viskerala och skeletala abnormaliteter vid höga doser. Vid lägre doser observerades förseningar i benbildningen. Exponering under den senare delen av dräktigheten resulterade i en ökad förekomst av missfall och lägre fostervikter. En ökad förekomst av försenad benbildning i bröstbenet hos kanin har observerats.

Cilostazol hämmade oocytmognaden hos mus *in vitro*, och medförde en reversibel nedsättning av fertiliteten hos mushonor. Ingen påverkan av fertiliteten har iakttagits hos råttor eller icke-mänskliga primater. Relevansen för människor är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse

Mikrokristallin cellulosa
Karmelloskalcium
Hypromellos
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger innehållande 100 tabletter packade i PVC/PVDC/aluminiumblister.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV TILLSTÅND ATT SÄLJA PARALLELLIMPORTERAT LÄKEMEDEL

2care4 ApS
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ TILLSTÅND FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 64368

9. DATUM FÖR FÖRSTA TILLSTÅND

Datum för första tillstånd: 2023-05-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-09