

BILAG III

PRODUKTRESUMÉ
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lægemiddel indeholdende Cilostazol (se Bilag 1) 50 mg tabletter

Lægemiddel indeholdende Cilostazol (se Bilag 1) 100 mg tabletter

[Se Bilag I – Udarbejdes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tablet indeholder 50 mg cilostazol.

En tablet indeholder 100 mg cilostazol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

[Udfyldes nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Hvide, runde, flade tabletter med "OG31" præget på den ene side.

Hvide, runde, flade tabletter med "OG30" præget på den ene side.

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

<Lægemidlet indeholdende cilostazol> er indiceret til forbedring af den distance, som patienter med claudicatio intermittens, der ikke har smerter i hvile, og som ikke har tegn på perifer vævsnekrose (perifer arteriesygdom Fontaine trin II) maksimalt kan gå uden smerter.

<Lægemidlet indeholdende cilostazol> er til sekundær anvendelse hos patienter, hos hvem livsstilsændringer (inklusive rygestop og [overvågede] øvelsesprogrammer) og andre passende indgreb ikke i tilstrækkelig grad har forbedret deres symptomer på claudicatio intermittens.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis cilostazol er 100 mg 2 gange dagligt. Cilostazol skal indtages 30 minutter før morgenmaden og aftensmåltidet. Hvis cilostazol indtages sammen med mad, har det vist sig at øge de maksimale plasmakoncentrationer ($C_{\text{maks.}}$) af cilostazol, hvilket kan sættes i forbindelse med en øget frekvens af uønskede reaktioner.

Cilostazpæ skal initieres af læger, der har erfaring i behandling af claudicatio intermittens (se også pkt. 4.4).

Lægen skal vurdere patienten efter 3 måneders behandling med hensyn til seponering af cilostazol, hvis der observeres utilstrækkelig effekt, eller symptomerne ikke er bedret.

Patienter, der modtager behandling med cilostazol, skal fortsætte med deres livsstilsændringer (rygestop og træning) samt farmakologiske indgreb (så som lipidsænkning og antotrombocytbehandling) for at reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser. Cilostazol er ikke en erstatning for sådanne behandlinger.

Reduktion af dosis til 50 mg daglig anbefales hos patienter, der får lægemidler med stærk CYP3A4-hæmning, fx visse macrolider, azol-fungicider, proteasehæmmere eller lægemidler, som stærkt hæmmer CYP2C19, fx omeprazol (se pkt. 4.4 og 4.5)

Ældre

Der er ingen særlige doseringskrav til ældre.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og effekt hos børn er ikke konstateret.

Nyreinsufficiens

Dosisjustering kræves ikke for patienter med kreatinin clearance på > 25 ml/min. Cilostazol er kontraindiceret til patienter med kreatinin clearance på ≤ 25 ml/min.

Leverinsufficiens

Doseringsjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild leversygdom. Der findes ingen data for patienter med moderat eller svær leverinsufficiens. Da cilostazol i høj grad metaboliseres ved hjælp af leverenzym, er det kontraindiceret til patienter med moderat eller svær leverinsufficiens.

4.3 Kontraindikationer

- Kendt overfølsomhed over for cilostazol eller et eller flere af hjælpestofferne
- Svær nyreinsufficiens: kreatinin clearance på ≤ 25 ml/min.
- Moderat eller svær leverinsufficiens
- Kongestiv hjerteinsufficiens
- Graviditet
- Patienter med kendt tilbøjelighed til blødning (f.eks. aktivt peptisk mavesår, nyere [inden for seks måneder] hæmoragisk slagtilfælde, proliferativ diabetisk retinopati, dårligt kontrolleret hypertension)
- Patienter med ventrikulær takykardi, ventrikulær fibrillation eller multifokal ventrikulær ektopi i anamnesen, uanset om dette er behandlet tilstrækkeligt eller ej, og patienter med forlænget QTc-interval.
- Patienter med svære takyarrytmier i anamnesen
- Patienter som samtidig behandles med to eller flere ekstra antitrombocytmidler eller antikoagulantia (fx acetylsalicylsyre, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban)
- Patienter med ustabiliseret angina pectoris, myokardieinfarkt inden for de seneste 6 måneder eller hjerteindgreb inden for de seneste 6 måneder.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Egnetheden af behandlingen med cilostazol skal nøje overvejes i forhold til andre behandlingsmuligheder, som fx revaskularisering.

Baseret på dets virkemekanisme kan cilostazol inducere takykardi, palpitationer, takyarytmi og/eller hypotension. Forøgelsen af hjerteslag forbundet med cilostazol er cirka 5-7 bpm; hos risikopatienter kan dette derfor inducere angina pectoris.

Patienter, som kan være udsat for ekstra risiko for alvorlige hjertehændelser som følge af forhøjet puls, fx patienter med stabiliseret koronarsygdom, skal monitoreres nøje under behandling med cilostazol, mens brug af cilostazol hos patienter med ustabiliseret angina pectoris eller mykoardieinfarkt/koronarindgreb inden for de seneste 6 måneder eller svære takyarrytmier i anamnesen er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Der skal udvises forsigtighed ved ordinering af cilostazol til patienter med atrie- eller ventrikelektopi og patienter med atrieflimren eller -flagren.

Patienterne skal anmodes om at indberette enhver blødningsepisode eller let opstået kontusion under behandlingen. I tilfælde af retinal blødning skal administration af cilostazol afbrydes. Se pkt. 4.3 og 4.5 for yderligere information vedrørende blødningsrisici.

På grund af cilostazols hæmmende virkning på trombocyttaggregation kan der eventuelt forekomme en øget blødningsrisiko i forbindelse med operation (herunder mindre invasive indgreb som f.eks. tandudtrækning). Hvis en patient skal opereres elektivt, og antitrombocyt-effekt ikke er nødvendig, skal cilostazolbehandlingen afbrydes 5 dage forud for operationen.

Der har været sjældne eller meget sjældne rapporter om hæmatologisk unormale forhold, herunder trombocytopeni, leukopeni, agranulocytose, pancytopeni og aplastisk anæmi (se pkt. 4.8). De fleste patienter kom sig efter seponering af cilostazol. Nogle tilfælde af pancytopeni og aplastisk anæmi havde imidlertid dødelig udgang.

Ud over indberetning af tilfælde af blødning og let opstået kontusion skal patienterne anmodes om straks at indberette eventuelle andre tegn, der også kan tyde på tidlig udvikling af bloddyskrasi, f.eks. pyreksi og ondt i halsen. Fuld blodtælling skal udføres, hvis der er mistanke om infektion, eller der er andre kliniske tegn på bloddyskrasi. Cilostazol skal straks seponeres, hvis der er kliniske eller laboratoriemæssige tegn på hæmatologisk unormale forhold.

Dersom patienter fik stærke hæmmere af CYP3A4 eller CYP2C19, viste plasmaniveauerne af cilostazol sig at blive forøget. I sådanne tilfælde anbefales en cilostazol-dosis på 50 mg to gange daglig (se pkt. 4.5 for at få yderligere oplysninger).

Der er behov for forsigtighed ved indgivelse af cilostazol sammen med andre midler, der kan nedsætte blodtrykket, på grund af muligheden for yderligere hypotensiv virkning med reflekt takykardi. Se også pkt. 4.8.

Forsigtighed skal udvises ved indgivelse af cilostazol sammen med andre midler, der hæmmer trombocyttaggregation. Se pkt. 4.3 og 4.5.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Hæmmere af trombocyttaggregation

Cilostazol er en PDE III-hæmmer med antitrombocyt-aktivitet. I et klinisk forsøg med raske forsøgsparticipanter medførte cilostazol 150 mg to gange daglig i fem dage ikke forøgelse af blødningstiden.

Acetylsalicylsyre (ASA)

Kortvarig (≤ 4 dage) administration af ASA sammen med cilostazol tydede på en 23-25 % stigning i hæmningen af ADP-fremkaldt *ex vivo* trombocyttaggregation sammenlignet med ASA alene.

Der var tilsyneladende ingen tendenser hen imod større frekvens af hæmoragisk uønskede virkninger hos patienter, der tog cilostazol og ASA, sammenlignet med patienter, der tog placebo og tilsvarende doser ASA.

Clopidogrel og andre antitrombocytmidler

Samtidig administration af cilostazol og clopidogrel havde ingen effekt på trombocytantal, protrombintid (PT) eller aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT). Alle raske forsøgsparticipanter i forsøget havde en forlængelse af blødningstiden på clopidogrel alene, og samtidig administration af cilostazol medførte ikke en signifikant yderligere virkning på blødningstiden. Forsigtighed tilrådes ved administration af cilostazol sammen med et lægemiddel, der hæmmer trombocyttaggregation. Der skal tages højde for overvågning af blødningstid med mellemrum. Cilostazol-behandling er kontraindiceret hos patienter, der modtager to eller flere yderligere antitrombocyt-/antikoagulant-behandlinger (se pkt. 4.3).

En højere forekomst af vldning blev observeret ved samtidig anvendelse af clopidogrel, ASA og cilostazol i CASTLE-forsøget.

Perorale antikoagulerende midler som warfarin

I et klinisk enkelt-dosis-forsøg blev der ikke observeret hæmning af warfarins metabolisme eller en virkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT, blødningstid). Forsigtighed tilrådes imidlertid for patienter, der modtager både cilostazol og et antikoagulerende middel, og hyppig overvågning kræves for at reducere muligheden for blødning.

Cilostazol-behandling er kontraindiceret hos patienter, der får to eller flere supplerende antitrombocyt-/antikoagulant-behandlinger (se pkt. 4.3)

Cytochrom P-450 (CYP) enzymhæmmere

Cilostazol metaboliseres i høj grad af CYP-enzym, især CYP3A4 og CYP2C19 og i mindre omfang CYP1A2. Dehydro-metabolitten, der er 4-7 gange kraftigere end cilostazol til hæmning af trombocyttaggregation, dannes tilsyneladende primært via CYP3A4. 4'-trans-hydroxy-metabolitten med en styrke på en femtedel af cilostazols, dannes tilsyneladende primært via CYP2C19. Derfor øger lægemidler, der hæmmer CYP3A4 (f.eks. nogle makrolider, azole svampemidler, proteasehæmmere) eller CYP2C19 (som protonpumpehæmmere, PPI), den samlede farmakologiske aktivitet og kan potentielt forøge de uønskede virkninger af cilostazol. Følgelig er den anbefalede dosis på 50 mg to gange daglig for patienter, der samtidig tager stærke CYP3A4 eller CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.2).

Administration af cilostazol den 7. dag med erythromycin (en CYP3A4-hæmmer) medførte en stigning i AUC for cilostazol med 72 % ledsaget af en 6 % forøgelse af AUC for dehydro-metabolitten, og en 119 % forøgelse af AUC for 4'-transhydroxy-metabolitten.

Baseret på AUC øges den samlede farmakologiske aktivitet af cilostazol 34,5 ved samtidig administration af erythromycin. Baseret på disse data er den anbefalede dosis af cilostazol 50 mg b.i.d. ved tilstedeværelse af erythromycin og tilsvarende midler (fx clarithromycin).

Samtidig administration af ketoconazol (CYP3A4-hæmmer) og cilostazol medførte en 117 % forøgelse af AUC for cilostazol ledsaget af et 15 % fald i AUC for dehydro-metabolitten og en 87 % forøgelse af AUC for 4'-transhydroxy-metabolitten. Baseret på AUC øges den samlede farmakologiske aktivitet for cilostazol alene med 35 % ved administration sammen med ketoconazol. Baseret på disse data er den anbefalede dosis af cilostazol 50 mg b.i.d. ved tilstedeværelse af ketoconazol eller tilsvarende middel (fx itraconazol).

Administration af cilostazol med diltiazem (en svag CYP3A4-hæmmer) medførte en forøgelse af AUC for cilostazol på 44 % ledsaget af en 4 % forøgelse af AUC for dehydro-metabolitten og en 43 % forøgelse af AUC for 4'-transhydroxy-metabolitten. Baseret på AUC øges den samlede farmakologiske aktivitet for cilostazol med 19 % ved administration sammen med diltiazem. Baseret på disse data er ingen dosisjustering nødvendig.

Administration af en enkelt dosis på 100 mg cilostazol med 240 ml grapefrugtjuice (en intestinal CYP3A4-hæmmer) havde ikke mærkbar effekt på cilostazols farmakokinetik. Baseret på disse data er ingen dosisjustering nødvendig. En klinisk relevant indvirkning på cilostazol er stadig mulig ved større mængder grapefrugtjuice.

Administration af cilostazol sammen med omeprazol (en CYP2C19-hæmmer) øgede AUC for cilostazol med 22 % ledsaget af en 68 % forøgelse af AUC for dehydro-metabolitten og et 36 % fald i AUC for 4'-transhydroxy-metabolitten. Baseret på AUC øges den samlede farmakologiske aktivitet med 47 % ved administration sammen med omeprazol. Baseret på disse data er den anbefalede dosis af cilostazol 50 mg b.i.d. ved tilstedeværelse af omeprazol.

Cytochrom P-450 enzymsubstrater

Det er påvist, at cilostazol øger AUC for lovastatin (følstomt substrat for CYP3A4) og dets β -hydroxysyre med 70 %. Forsigtighed tilrådes, når cilostazol administreres sammen med CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk indeks (f.eks. cisaprid, halofantrin, pimizid, ergot-derivater). Forsigtighed tilrådes i tilfælde af administration samtidig med simvastatin.

Cytochrom P-450 enzyminducere

Virkningen af CYP3A4- og CYP2C19-inducere (f.eks. carbamazepin, fenytoin, rifampicin og perikum) på cilostazols farmakokinetik er ikke vurderet. Antitrombocyt-effekten kan teoretisk blive ændret og bør overvåges nøje, når cilostazol administreres sammen med CYP3A4- og CYP2C19-inducere. I kliniske forsøg reducerede rygning (der fremkalder CYP1A2) plasmakoncentrationerne af cilostazol med 18 %.

Andre potentielle interaktioner

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig administration af cilostazol og ethvert andet middel, der potentielt kan nedsætte blodtrykket, på grund af muligheden for, at der kan være en ekstra hypotensiv virkning med en reflektarykardi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ikke tilstrækkelige data vedrørende brug af cilostazol hos gravide. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. <Lægemidlet indeholdende cilostazol> må ikke anvendes under graviditet se pkt. 4.3).

Amning

I dyreforsøg er der rapporteret om overførsel af cilostazol til modermælken. Udvindingen af cilostazol i modermælk kendes ikke. På grund af de potentielle skadelige virkninger hos det nyfødte barn, der ammes af en behandlet mor, anbefales brugen af <lægemidlet indeholdende cilostazol> ikke under amning.

Fertilitet

Cilostazol ændrede ikke fertiliteten ved dyrestudier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Cilostazol kan medføre svimmelhed, og patienterne skal advares om at udvise forsigtighed, før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest almindeligt indberettede uønskede reaktioner i kliniske forsøg var hovedpine (hos > 30 %), diare og unormal afføring (hos > 15 % hver). Disse reaktioner var normalt af mild til moderat intensitet og blev i nogle tilfælde lettet ved at reducere dosis.

Uønskede reaktioner, der er rapporteret i kliniske forsøg og i perioden efter markedsføring, fremgår af nedenstående tabel.

Hyppigheden svarer til:	Meget almindelig	($\geq 1/10$)
	Almindelig	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
	Ikke almindelig	($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
	Sjælden	($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$)
	Meget sjælden	($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke anslås ud fra de tilgængelige data)

Hyppigheden for reaktioner, der er observeret i perioden efter markedsføring, anses for ukendt (kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data).

Blod og lymfesystem	Almindelige	Blodudtrædning i huden
	Ikke almindelige	Anæmi
	Sjældne	Forlænget blødningstid, trombocytæmi
	Ukendte	Blødningstendens, trombocytopeni, granulocytopeni, agranulocytosis, leukopeni, pancytopeni, aplastisk anæmi
Immunsystemet	Ikke almindelige	Allergisk reaktion

Metabolisme og ernæring	Almindelige	Ødem (perifert, ansigt), anoreksi
	Ikke almindelige	Hyperglykæmi, diabetes mellitus
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelige	Angst
Nervesystemet	Meget almindelige	Hovedpine
	Almindelige	Svimmelhed
	Ikke almindelige	Søvnløshed, unormale drømme
	Ukendte	Parese, hypoæstesi
Øjne	Ukendte	Conjunctivitis
Øre og labyrint	Ukendte	Tinnitus
Hjerte	Almindelige	Palpitation, takykardi, angina pectoris, arytmi, ventrikulære ekstrasystoler
	Ikke almindelige	Myokardieinfarkt, atriefibrillering, kongestiv hjerteinsufficiens, supraventrikulær takykardi, ventrikulær takykardi, synkope
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelige	Øjenblødning, epistaxis, gastrointestinal blødning, uspecificeret blødning, ortostatisk hypotension
	Ukendte	Hedestigninger, hypertension, hypotension, hjerneblødning, lungeblødning, muskelblødning, blødning i luftvejene, subkutan blødning
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelige	Rhinitis, faryngitis
	Ikke almindelige	Dyspnø, pneumoni, hoste
	Ukendte	Interstitial pneumoni
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelige	Diare, unormal afføring
	Almindelige	Kvalme og opkast, dyspepsi, flatulens, mavesmerter
	Ikke almindelige	Gastritis
Lever- og galdeveje	Ukendte	Hepatitis, unormal leverfunktion, gulsot

Hud og subkutane væv	Almindelige	Udslæt, pruritus
	Ukendte	Eksem, hududslæt, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelige	Myalgi
Nyrer og urinveje	Sjældne	Nyreinsufficiens, nyresvækkelse
	Ukendte	Hæmaturi, pollakisuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelige	Brystsmerter, asteni
	Ikke almindelige	Kuldegysninger, utilpashed
	Ukendte	Pyreksi, smerter
Undersøgelser	Ukendte	Forhøjet urinsyreniveau, urinstof i blodet, forhøjet blodkreatinin

En stigning i hyppigheden af palpitation og perifert ødem blev observeret, når cilostazol blev kombineret med andre vasodilatorer, der medfører refleks takykardi, f.eks. dilydopyridin calcium-kanalblokkere.

Den eneste uønskede hændelse, der medførte behandlingsophør hos ≥ 3 % af de patienter, der blev behandlet med cilostazol, var hovedpine. Andre hyppige årsager til ophør omfattede palpitation og diare (begge 1,1 %).

Cilostazol i sig selv kan medføre en øget blødningsrisiko, og denne risiko kan blive forstærket ved samtidig administration af andre midler med et sådant potentiale.

Risikoen for intraokulær blødning kan være højere hos patienter med diabetes.

En forøgelse i hyppigheden af diarré og palpitationer er set hos patienter, som var ældre end 70 år.

4.9 Overdosering

Oplysningerne om akut overdosering hos mennesker er begrænsede. Tegn og symptomer kan forventes at være svær hovedpine, diare, takykardi og eventuelt hjerterytmie.

Patienterne skal observeres og modtage støttebehandling. Maven skal tømmes ved at fremkalde opkastning eller ved maveudskylning, alt efter hvad der er relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, trombocytaggregationshæmmer, ekskl. heparin.
ATC-kode: B01AC

På basis af data fra 9 placebokontrollerede forsøg (hvor 1.634 patienter blev eksponeret for cilostazol) er det påvist, at cilostazol forbedrer motionskapaciteten vurderet efter ændring i Absolute Claudication Distance

(ACD, eller den distance, en person maksimalt kan gå) og Initial Claudication Distance (ICD, eller den distance, en person kan gå uden smerter) ved test på løbebånd. Efter 24 ugers behandling med cilostazol 100 mg to gange dagligt varierede stigningerne i middelværdien for ACD fra 60,4 - 129,1 meter, mens middelværdien for stigningerne i ICD varierede fra 47,3 - 93,6 meter.

En metaanalyse på basis af vægtede middelværdiforskelle på tværs af de 9 forsøg viste, at der var en signifikant, absolut samlet post-baseline forbedring på 42 m i den distance, en person maksimalt kunne gå (ACD) for cilostazol 100 mg to gange dagligt i forhold til den forbedring, der sås ved placebo. Dette svarer til en relativ forbedring på 100 % i forhold til placebo. Denne virkning var tilsyneladende lavere hos diabetikere end hos ikke-diabetikere.

Dyreforsøg har vist, at cilostazol har vasodilatorvirkninger, og dette er påvist i små forsøg med mennesker, hvor blodgennemstrømningen i anklen blev målt ved plethysmografi med belastningsmåler. Cilostazol hæmmer desuden formeringen af bløde muskelceller hos rotter og humane bløde muskelceller *in vitro* og hæmmer reaktionen med frigivelse af trombocytter for trombocytalekt vækstfaktor og PF-4 i humane trombocytter.

Forsøg med dyr og mennesker (*in vivo* og *ex vivo*) har vist, at cilostazol medfører reversibel hæmning af trombocyttaggregation. Hæmningen er effektiv imod en række aggreganter (herunder forskydningsspænding, arachinsyre, kollagen, ADP og adrenalin); hos mennesker varer hæmningen i indtil 12 timer, og efter ophør med administration af cilostazol forekom regenerationen af aggregation inden for 48-96 timer uden genbundet hyperaggregation. Virkningerne på cirkulerende plasmalipider er undersøgt blandt patienter, der tog <lægemidlet indeholdende cilostazol>. Efter 12 uger frembragte <lægemidlet indeholdende cilostazol> 100 mg to gange dagligt, sammenlignet med placebo, en reduktion af triglycerider på 0,33 mmol/l (15 %) og en stigning i HDL-kolesterol på 0,10 mmol/l (10 %).

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret Fase IV-forsøg blev gennemført for at vurdere de langsigtede virkninger af cilostazol med fokus på dødelighed og sikkerhed. I alt er 1.439 patienter med claudicatio intermittens og uden hjerteinsufficiens behandlet med cilostazol eller placebo i indtil 3 år. Med hensyn til dødelighed var den observerede 36 måneders Kaplan-Meier hændelsesrate for dødsfald på forsøgsmedicin med en mediantid på forsøgsmedicinen på 18 måneder 5,6 % (95 % CI på 2,8 til 8,4 %) på cilostazol og 6,8 % (95 % af CI på 1,9 til 11,5 %) på placebo. Langvarig behandling med cilostazol øgede ikke sikkerhedsproblemerne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter flere doser cilostazol 100 mg to gange dagligt til patienter med perifer vaskulær sygdom opnås steady state inden for 4 dage.

$C_{maks.}$ for cilostazol og dets primære cirkulerende metabolitter stiger mindre end proportionalt med stigende doser. AUC for cilostazol og dets metabolitter stiger imidlertid omtrent proportionalt med dosis.

Halveringstiden til eliminering for cilostazol er tilsyneladende 10,5 timer. Der er to vigtige metabolitter, et dehydro-cilostazol og et 4'-trans-hydroxy-cilostazol, der begge ser ud til at have tilsvarende halveringstider. Dehydro metabolitten er 4-7 gange så aktiv som trombocyt antiaggregant som moderstoffet, og 4'-trans-hydroxy metabolitten er en femtedel så aktiv. Plasmakoncentrationerne (målt ved AUC) for dehydro og 4'-trans-hydroxy metabolitterne er ~41 % og ~12 % af cilostazol-koncentrationerne.

Cilostazol elimineres hovedsagelig ved metabolisme og efterfølgende afsondring af metabolitter via urinen. De primære isoenzymer, der er involveret i metabolismen, er cytokrom P-450 CYP3A4, i mindre omfang CYP2C19 og i endnu mindre grad CYP1A2.

Den primære elimineringsvej er via urinen (74 %) og resten udskilles i afføringen. Der udskilles ikke en målbar mængde uændret cilostazol i urinen, og mindre end 2 % af dosis udskilles som dehydro-cilostazol-metabolit. Ca. 30 % af dosis udskilles i urinen som 4'-trans-hydroxy-metabolit. Resten udskilles som metabolitter, og ingen af disse overstiger 5 % af den samlede udskillelse.

Cilostazol er 95-98 % proteinbundet, især til albumin. Dehydro-metabolitten og 4'-trans-hydroxy-metabolitten er henholdsvis 97,4 % og 66 % proteinbundet.

Der er ingen tegn på, at cilostazol fremkalder mikrosomale leverenzymmer.

Farmakokinetikken for cilostazol og dets metabolitter var ikke i signifikant grad påvirket af alder eller køn blandt raske forsøgsparticipanter mellem 50-80 år.

Hos forsøgsparticipanter med svær nyreinsufficiens var den frie brøkdel af cilostazol 27 % højere, og både $C_{maks.}$ og AUC var henholdsvis 29 % og 39 % lavere end hos forsøgsparticipanter med normal nyrefunktion. $C_{maks.}$ og AUC for dehydro-metabolitten var henholdsvis 41 % og 47 % lavere hos forsøgsparticipanter med svær nyreinsufficiens sammenlignet med forsøgsparticipanter med normal nyrefunktion. $C_{maks.}$ og AUC for 4'-trans-hydroxy-cilostazol var 173 % og 209 % større hos forsøgsparticipanter med svær nyreinsufficiens. Lægemidlet må ikke administreres til patienter med kreatinin clearance <25 ml/min. (se pkt. 4.3).

Der findes ingen data for patienter med moderat til svær leverinsufficiens, og da cilostazol metaboliseres i høj grad af leverenzymmer, bør medicinen ikke anvendes til sådanne patienter (se pkt. 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Cilostazol og flere af dets metabolitter er fosfodiesterase III-hæmmere, der undertrykker cyklisk AMP-nedbrydning, hvilket medfører øget cAMP i forskellige væv, herunder trombocytter og blodkar. Som andre positive inotropiske og vasodilator-midler fremkaldte cilostazol kardiovaskulære læsioner hos hunde. Sådanne læsioner sås ikke hos rotter eller aber og anses for artsspecifikke. Undersøgelse af QTc hos hunde og aber viste ingen forlængelse efter administration af cilostazol eller dets metabolitter.

Mutagenicitetsforsøg var negative for bakteriel genmutation, bakteriel DNA-reparation, cellegenmutation hos pattedyr og kromosomaberration i *in vivo* knoglemarv hos mus. I *in vitro* test på kinesiske hamsterovarieceller fremkaldte cilostazol en svag men signifikant stigning i hyppigheden for kromosomaberration. Der blev ikke observeret usædvanlige neoplastiske resultater i toårige carcinogenicitetsforsøg med rotter med perorale (diætetiske) doser på op til 500 mg/kg/dag, og hos mus ved doser på op til 1000 mg/kg/dag.

Hos rotter, der modtog doser under drægtighed, var fostervægten reduceret. Desuden forekom en stigning i antallet af fostre med eksterne, viscerale og skeletale unormale forhold ved høje dosisniveauer. Ved lavere dosisniveauer blev der observeret hæmning af knogledannelsen. Eksponering sent i graviditeten medførte øget hyppighed af dødfødsler og lavere vægt for afkommet. En øget hyppighed af hæmning af knogledannelsen i sternum blev observeret hos kaniner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Majsstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, carmellosecalcium, hypromellose og magnesiumstearat.

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

3 år.

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ikke særlige opbevaringsforhold.

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakninger med 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 og 168 tabletter samt hospitalspakninger med 70 (5x14) tabletter i PVC/aluminium-blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for bortskaffelse <og anden håndtering>

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lægemiddel indeholdende cilostazol (se Bilag I) 50 mg tabletter

Lægemiddel indeholdende cilostazol (se Bilag I) 100 mg tabletter

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

Cilostazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg cilostazol.

Hver tablet indeholder 100 mg cilostazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

56 tabletter

100 tabletter

112 tabletter

168 tabletter

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til peroral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

PARTI

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Lægemiddel indeholdende cilostazol 50 mg

Lægemiddel indeholdende cilostazol 100 mg

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterbakker

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lægemiddel indeholdende Cilostazol 50 mg tabletter

Lægemiddel indeholdende cilostazol 100 mg tabletter

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

Cilostazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

PARTI

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Lægemiddel indeholdende cilostazol 50 mg tabletter

Lægemiddel indeholdende cilostazol 100 mg tabletter

Cilostazol

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

Cilostazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage denne medicin.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke har været nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage lægemidlet indeholdende cilostazol
3. Sådan skal du tage lægemidlet indeholdende cilostazol
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lægemidlet indeholdende cilostazol tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes fosfodiesterase type 3-hæmmere.

Det virker på flere måder, herunder ved at udvide nogle blodkar og reducere koagulationsaktiviteten (sammenklumpning) for de blodceller, der kaldes trombocytter, i dine blodkar.

Du har fået ordineret lægemidlet indeholdende cilostazol for "claudicatio intermittens". Claudicatio intermittens er den krampelignende smerte i dine ben, når du går, og den skyldes utilstrækkelig blodtilførsel til dine ben. Lægemidlet indeholdende cilostazol kan øge den distance, du kan gå uden smerte, idet medicinen forbedrer blodomløbet i dine ben. Cilostazol anbefales kun til patienter, hvis symptomer ikke er blevet tilstrækkeligt bedret efter at have foretaget livsstilsændringer (så som rygestop og øget motion) og efter andre egnede foranstaltninger. Det er vigtigt, at du fortsætter med de ændringer, du har foretaget i din livsstil, mens du tager cilostazol.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage lægemidlet indeholdende cilostazol

Tag ikke lægemidlet indeholdende cilostazol

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for cilostazol eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet indeholdende cilostazol.
- hvis du har tilstanden "hjerteinsufficiens".
- hvis du har vedvarende brystmerter i hvile eller har haft et "hjerteanfald" eller operationer i hjertet inden for de seneste seks måneder

- hvis du nu eller tidligere har lidt af bevidsthedstab på grund af hjertesygdom eller svære forstyrrelser i hjerteslaget.
- hvis du ved, at du har en tilstand, der øger din risiko for blødning eller kontusioner, f.eks.:
 - aktiv(e) mavesår.
 - slagtilfælde inden for de sidste seks måneder.
 - problemer med øjnene, hvis du har diabetes.
 - hvis dit blodtryk ikke er godt kontrolleret.
 - hvis du tager både acetylsalicylsyre og clopidogrel eller en anden kombination af to eller flere lægemidler, der kan øge din risiko for blødninger [spøg din læge eller apotekspersonalet, hvis du er usikker]
- hvis du har svær nyresygdom eller moderat eller svær leversygdom.
- hvis du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Før du tager lægemiddel indeholdende cilostazol, skal du sikre at din læge ved:

- om du har svære hjerteproblemer eller problemer af nogen art med din hjertefunktion.
- om du har problemer med blodtrykket.

Under behandling med <Lægemidlet indeholdende cilostazol> skal du sørge for,

- Sørge for at fortælle din læge eller tandlæge, at du tager <lægemidlet indeholdende cilostazol>, hvis du skal gennemgå en operation eller have trukket tænder ud. Hold op med at tage lægemidler indeholdende cilostazol og tale med din læge, hvis du let får blå mærker eller oplever blødning

Brug af anden medicin sammen med lægemiddel indeholdende cilostazol

Før du begynder at tage lægemiddel indeholdende cilostazol, skal du fortælle din læge eller apotekspersonalet det, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Du skal specifikt fortælle din læge, om du tager lægemidler, der normalt anvendes til behandling af smertefulde og/eller inflammatoriske tilstande i muskler eller led, eller om du tager medicin for at reducere blodets størkning. Disse lægemidler omfatter:

- Acetylsalicylsyre
- Clopidogrel
- Antikoagulanter (fx warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban eller hepariner med lav molekylvægt).
- Hvis du tager denne form for medicin sammen med lægemiddel indeholdende cilostazol, vil din læge måske udføre nogle rutinemæssige blodprøver.

Visse typer medicin kan gribe forstyrrende ind i virkningen af lægemidlet indeholdende cilostazol, hvis de tages samtidig. De kan enten øge bivirkningerne af lægemidlet indeholdende cilostazol eller gøre lægemidlet indeholdende cilostazol mindre effektivt. Lægemidlet indeholdende cilostazol kan gøre det samme for andre lægemidler. Før du begynder at tage lægemidlet indeholdende cilostazol, skal du fortælle din læge, om du tager:

- Erytromycin, clarithromycin eller rifampicin (antibiotika)
- ketoconazol (til behandling af svampeinfektioner)
- omeprazol (til behandling af for meget mavesyre)
- diltiazem (til behandling af for højt blodtryk eller smerter i brystet)
- cisaprid (til behandling af mavesygdomme)
- lovastatin, simvastatin eller atorvastatin (til behandling af højt kolesteroltal)
- halofantrin (til behandling af malaria)
- pimozid (til behandling af psykiske sygdomme)
- sekale derivater (til behandling af migræne, fx ergotamib, dihydroergotamin)
- carbamazepin eller fenytoin (til behandling af kramper)

- perikum (et urtemiddel)

Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du ikke er sikker på om dette gælder for dine lægemidler.

Før du begynder at tage <lægemidlet indeholdende cilostazol>, skal du fortælle din læge det, hvis du tager medicin for højt blodtryk, idet lægemidlet indeholdende cilostazol kan sænke dit blodtryk yderligere. Hvis dit blodtryk falder for meget, kan dette medføre hurtig hjertebanken. Disse lægemidler omfatter:

- Diuretika (vanddrivende midler – fx hydrochlorothiazid, furosemid)
- Calciumkanalblokkere (fx verapamil, amlodipin)
- ACE-hæmmere (fx captopril, lisinopril)
- Angiotensin II-receptorblokkere (fx valsartan, candesartan)
- Betablokkere (fx labetalol, carvedilol);

Det er måske stadig i orden, at du tager ovenstående lægemidler sammen med lægemidlet indeholdende cilostazol, og din læge vil kunne beslutte, hvad der er hensigtsmæssigt for dig.

Brug af lægemidlet indeholdende cilostazol sammen med mad og drikke

Lægemidlet indeholdende cilostazol skal indtages 30 minutter før morgenmaden og aftensmåltidet. Tag altid dine tabletter sammen med vand.

Graviditet og amning

Lægemidlet indeholdende cilostazol **MÅ IKKE** anvendes under graviditet.

Brug af lægemidlet indeholdende cilostazol **ANBEFALES IKKE** til kvinder, der ammer.

Hvis du er gravid eller ammer eller har mistanke om, at du er gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lægemidlet indeholdende cilostazol kan medføre svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, når du har taget tabletter indeholdende cilostazol, må du **IKKE** køre bil og ikke anvende værktøj eller maskiner. Underret lægen eller apoteket.

3. Sådan skal du tage lægemidlet indeholdende cilostazol

- Tag altid lægemidlet indeholdende cilostazol nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.
- Den normale dosis er to 50 mg tabletter to gange dagligt (morgen og aften). Denne dosis skal ikke ændres for ældre personer. Din læge kan dog ordinere en lavere dosis, hvis du får andre lægemidler, der kan påvirke virkningen af <lægemidler indeholdende cilostazol>.
- Den normale dosis er én 100 mg tablet to gange dagligt (morgen og aften). Denne dosis skal ikke ændres for ældre personer. Din læge kan dog ordinere en lavere dosis, hvis du får andre lægemidler, der kan påvirke virkningen af <lægemidler indeholdende cilostazol>.
- Lægemidlet indeholdende cilostazol skal indtages 30 minutter før eller 2 timer efter morgenmaden og aftensmåltidet. Tag altid dine tabletter sammen med vand.

I nogle tilfælde mærkes virkningen af lægemidlet indeholdende cilostazol inden for 4-12 ugers behandling. Din læge vil vurdere dine resultater efter 3 måneders behandling og kan anbefale, at du holder op med at tage cilostazol, hvis virkningen af behandlingen er utilstrækkelig.

Børn må ikke tage lægemidlet indeholdende cilostazol.

Hvis du har taget for mange tabletter af lægemidlet indeholdende cilostazol

Hvis du af en eller anden grund har taget flere tabletter indeholdende cilostazol end du skulle, kan du opleve tegn og symptomer som svær hovedpine, diare, et fald i blodtrykket og uregelmæssige hjerteslag.

Kontakt straks lægen eller det lokale hospital hvis du har taget flere tabletter end den ordinerede dosis. Husk at tage pakningen med, så det er tydeligt hvilken medicin, du har taget.

Hvis du har glemt at tage lægemidlet indeholdende cilostazol

Hvis du glemmer en dosis, skal du ikke være bekymret; vent til næste dosis med at tage den næste tablet og fortsæt derefter som normalt. **DU MÅ IKKE** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage lægemidlet indeholdende cilostazol

Hvis du holder op med at tage lægemidlet indeholdende cilostazol, vil smerten i dine ben måske vende tilbage eller blive værre. Derfor skal du kun holde op med at tage lægemidlet indeholdende cilostazol, hvis du bemærker bivirkninger, der kræver akut lægebehandling (se pkt. 4), eller hvis din læge giver dig besked på det.

4. Bivirkninger

Lægemidlet indeholdende cilostazol kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis en eller flere bivirkninger indtræder, kan du have brug for akut lægebehandling. Hold op med at tage lægemidlet indeholdende cilostazol og kontakte en læge eller tag straks til det nærmeste hospital.

- slagtilfælde
- hjerteanfald
- hjerteproblemer, der kan medføre stakåndethed eller hævede ankler
- uregelmæssigt hjerteslag (nyt eller forværret)
- mærkbar blødning
- hvis du let får blå mærker
- alvorlig sygdom med blister på huden, i munden, øjnene og kønsorganerne
- hvis du bliver gul i huden eller det hvide i øjnene på grund af lever- eller blodproblemer (gulsot)

Tal også straks med lægen, hvis du får feber eller ondt i halsen. Det kan være nødvendigt at få taget nogle blodprøver, og din læge vil træffe beslutning om din videre behandling.

Følgende bivirkninger er indberettet for lægemidlet indeholdende cilostazol. Kontakt din læge så hurtigt som muligt:

Meget almindelige bivirkninger (mere end 1 af 10 mennesker)

- hovedpine
- unormal afføring
- diare

Almindelige bivirkninger (mindre end 1 af 10, men mere end 1 af 100 mennesker)

- hurtig hjertebanken
- hjertebanken (palpitation)
- brystmerter
- svimmelhed
- ondt i halsen
- løbende næse (rhinitis)

- mavesmerter
- maveubehag (fordøjelsesbesvær)
- utilpashed (kvalme eller opkastning)
- tab af appetit (anoreksi)
- overdrevent bøvsnings eller luft (flatulens)
- hævede ankler, fødder eller ansigt
- udslæt eller ændringer i hudens udseende
- kløe
- pletvis blødning i huden
- generel svaghed

Ikke almindelige bivirkninger (mindre end 1 af 100, men mere end 1 af 1.000 mennesker)

- uregelmæssig puls (nyt eller forværret)
- hjerteproblemer, der kan medføre stakåndethed eller hævede ankler
- pneumoni
- hoste
- kuldegysninger
- uventet blødning
- blødningstendens (f.eks. i mave, øjne eller muskler, næseblod og blod i spyt eller urin)
- fald i blodets røde blodlegemer
- svimmelhed, når man rejser sig op
- besvimelse
- angst
- søvnproblemer
- usædvanlige drømme
- allergisk reaktion
- smerter
- diabetes og højere blodsukker
- mavepine (gastritis)
- utilpashed

Der kan være en øget risiko for blødning i øjet hos mennesker med diabetes.

Sjældne bivirkninger (mindre end 1 af 1.000, men mere end 1 af 10.000 mennesker):

- tendens til at bløde i længere tid end normalt
- forhøjet trombocytaltal i blodet
- nyreproblemer

Følgende bivirkninger er indberettet under brug af lægemidlet indeholdende cilostazol, men det vides ikke hvor ofte de kan forekomme:

- ændringer i blodtrykket
- reduktion af antallet af røde blodceller, hvide blodceller og trombocytter i blodet
- vejrtrækningsproblemer
- bevægelsesproblemer
- feber
- hestigninger
- eksem og andre former for hududslæt
- nedsat følelse i huden
- løbende eller klæbende øjne (conjunctivitis)
- ringen for ørerne (tinnitus)

- leverproblemer, herunder hepatitis
- ændringer i urinen

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller du får bivirkninger, som ikke har været nævnt her.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet indeholdende cilostazol utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet indeholdende cilostazol efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterpakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Medicin må ikke bortskaffes via spildevand eller husholdningsaffald. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Dette vil bidrage til at beskytte miljøet.

[Udfyldes nationalt]

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lægemidlet indeholdende cilostazol indeholder

- Aktivt stof: cilostazol. Én tablet indeholder 50 mg cilostazol.
- Aktivt stof: cilostazol. Én tablet indeholder 100 mg cilostazol.
- De øvrige ingredienser er majsstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, carmellosecalcium, hypromellose og magnesiumstearat.

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

Lægemiddel indeholdende cilostazol 50 mg er en hvid, rund, flad tablet med "OG31" præget på den ene side.

Lægemidlet indeholdende cilostazol 100 mg er en hvid, rund, flad tablet med "OG30" præget på den ene side.

Din medicin leveres i pakninger med 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 eller 168 tabletter eller som hospitalspakninger med 70 (5x14) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Udfyldes nationalt]

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

Dette lægemiddel er tilladt i EØS-medlemsstater under følgende navne:

Frankrig	< Médicament contenant du cilostazol > 50 mg comprimé
Tyskland	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 50 mg Tabletten
Italien	< Medicinale contenente cilostazolo > 50 mg compresse
Spanien	< Medicamento que contiene cilostazol > 50 mg comprimidos
Sverige	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 50 mg tabletter

Forenede Kongerige	< Cilostazol-containing medicinal product > 50 mg tablets
Frankrig	< Médicament contenant du cilostazol > 100 mg comprimé
Tyskland	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 100 mg Tabletten
Italien	< Medicinale contenente cilostazolo > 100 mg compresse
Spanien	< Medicamento que contiene cilostazol > 100 mg comprimidos
Sverige	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 100 mg tabletter
Forenede Kongerige	< Cilostazol-containing medicinal product > 100 mg tablets

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}

[Udfyldes nationalt]