

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste (katso liite I) 50 mg tabletit
Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste (katso liite I) 100 mg tabletit

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg silostatsolia.
Yksi tabletti sisältää 100 mg silostatsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

[täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoisia, pyöreitä litteäpintaisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu ”OG31”.
Valkoisia, pyöreitä litteäpintaisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu ”OG30”.

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

<Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste> on tarkoitettu parantamaan maksimaalista ja kivutonta kävelymatkaa katkokävelyä sairastaville potilaille, joilla ei ole lepokipua eikä todisteita perifeerisestä kudosnekroosista (alaraajojen tukkivasta valtimotaudista, Fontainen luokka II).

<Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste> on tarkoitettu toisen linjan hoidoksi käyttöön potilaille, joille elintapojen muuttaminen (kuten tupakoinnin lopettaminen ja [valvotut] liikuntaohjelmat) ja muut asianmukaiset interventiot eivät ole onnistuneet riittävästi parantamaan katkokävelyn oireita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun silostatsoliannos on 100 mg kaksi kertaa päivässä. Silostatsoli tulee ottaa 30 minuuttia ennen aamiaista ja ilta-ateriaa. On osoitettu, että silostatsolin ottaminen ruoan kanssa suurentaa silostatsolin suurinta pitoisuutta plasmassa (C_{max}), mikä saattaa olla yhteydessä haittavaikutusten yleistymiseen.

Silostatsolihoiton saavat aloittaa katkokävelyn hoitoon perehtyneet lääkärit (ks. myös kohta 4.4).

Lääkärin on arvioitava potilas uudelleen 3 hoitokuukauden jälkeen ja harkita silostatsolin käytön keskeyttämistä, jos vaikutus ei ole riittävä tai oireet eivät ole parantuneet.

Silostatsolihoitoa saavien potilaiden pitää jatkaa elintapojensa muuttamista (tupakoinnin lopettaminen ja liikunta) ja farmakologisia interventioita (kuten lipidiarvoja alentava ja antitrombosyyttihoito)

kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin pienentämiseksi. Silostatsoli ei korvaa näitä hoitoja. Annoksen pienentämistä 50 mg:aan kaksi kertaa päivässä suositellaan potilaille, jotka saavat lääkkeitä, jotka estävät voimakkaasti CYP3A4:ää, esim. jotkin makrolidit, atsoli-sienilääkkeet, proteaasin estäjät, tai lääkkeitä, jotka estävät voimakkaasti CYP2C19:ää, esim. omepratsoli (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Vanhukset

Vanhuksille ei ole annosteluun liittyviä erityisvaatimuksia.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole osoitettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on > 25 ml/min. Silostatsolia ei saa käyttää potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≤ 25 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä maksatauti. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tietoja ei ole. Koska silostatsoli metaboloituu enimmäkseen maksaentsyymien vaikutuksesta, sitä ei saa käyttää keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

4.3 Vasta-aiheet

- tunnettu yliherkkyys silostatsolille tai jollekin sen apuaineista
- vaikea munuaisten vajaatoiminta: kreatiniinipuhdistuma ≤ 25 ml/min
- keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta
- sydämen vajaatoiminta
- raskaus
- potilaat, joilla tiedetään olevan mikä tahansa predispositio verenvuodolle (esim. aktiivinen ulkustauti, viimeaikainen [kuuden viime kuukauden aikana] hemorraginen aivohalvaus, proliferatiivinen diabeettinen retinopatia, heikosti hallinnassa oleva hypertensio)
- potilaat, joilla on ollut aiemmin kammiotakykardiaa, kammiovärinää tai multifokaalisia ektooppisia kammiolisälyöntejä, riippumatta siitä, onko ne riittävästi hoidettu, ja potilaat, joilla on pidentynyt korjattu QT-aika
- potilaat, joilla on ollut aiemmin vaikea takyarytmia
- potilaat, joita hoidetaan samanaikaisesti kahdella tai useammalla verihiihtaleiden estäjällä tai antikoagulantilla (kuten asetyylisalisyylihapolla, klopidoogreelilla, hepariinilla, varfariinilla, asenokumarolilla, dabigatraanilla, rivaroksabaanilla tai apiksabaanilla)
- potilaat, joilla on ollut epästabili angina pectoris tai sydäninfarkti viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana tai joille on tehty sepelvaltimotoimenpide viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silostatsolihoiton sopivuutta on harkittava huolellisesti yhdessä muiden hoitovaihtoehtojen, kuten revaskularisaation, kanssa.

Silostatsoli saattaa vaikutusmekanisminsa perusteella aiheuttaa takykardiaa, palpitaatiota, takyarytmiaa tai hypotensiota. Silostatsolin käyttöön liittyvä sykkeen nopeutumisen on noin 5–7 lyöntiä minuutissa. Tämä saattaa aiheuttaa riskipotilaille angina pectoriksen.

Potilaita, joilla voi olla sydämeen liittyvien vakavien hättätapahtumien riski kohonneen sykkeen vuoksi, kuten esim. potilailla, joilla on stabiili sepelvaltimotauti, on tarkkailtava huolellisesti silostatsolihoitoa aikana. Silostatsolin käyttö on kuitenkin vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut epästabiili angina pectoris tai sydäninfarkti viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana tai joille on tehty sepelvaltimoimenpide viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana tai joilla on ollut aiemmin vaikea takykarytmia (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava myös määrättäessä silostatsolia potilaille, joilla on ektooppisia eteis- tai kammiolisälyöntejä, tai potilaille, joilla on eteisvärinää tai eteislepatusta.

Potilaita tulee pyytää ilmoittamaan kaikista verenvuotoepisodeista tai helposti aiheutuvista mustelmista hoidon aikana. Jos potilaalla on verenvuotoa verkkokalvossa, silostatsolin käyttö tulee lopettaa. Katso verenvuodon riskejä koskevia lisätietoja kohdista 4.3 ja 4.5. Silostatsolin verihituleiden aggregaatiota estävän vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että leikkausten (pienet invasiiviset toimenpiteet, kuten hampaanpoisto, mukaan lukien) yhteydessä on suurempi verenvuotoriski. Jos potilaalle tehdään elektiiivinen leikkaus eikä antitrombosyyttinen vaikutus ole tarpeen, silostatsolin käyttö tulee lopettaa 5 vuorokautta ennen leikkausta.

On olemassa harvinaisia tai hyvin harvinaisia raportteja hematologisista poikkeavuuksista, mukaan lukien trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi, pansytopenia ja aplastinen anemia (katso kohta 4.8). Useimmat potilaat toipuivat silostatsolin käytön loputtua. Joissakin pansytopenian ja aplastisen anemian tapauksissa lopputuloksena on kuitenkin ollut kuolema.

Verenvuotoepisodien ja helposti aiheutuvien mustelmien lisäksi potilaiden tulee ilmoittaa viipymättä kaikista muista merkeistä, jotka saattavat viitata veridyskrasian kehittymiseen, kuten pyreksiasta ja kurkkukivusta. Jos epäillään infektiota tai on jokin muu kliininen todiste veridyskrasiasta, tulee tehdä täydellinen verenkuvaa. Silostatsolin käyttö tulee keskeyttää viipymättä, jos on kliinisiä tai laboratoriokokeisiin perustuvia todisteita hematologisista poikkeavuuksista.

Silostatsolin pitoisuuksien plasmassa osoitettiin suurentuneen, kun potilaat saivat voimakkaita CYP3A4- tai CYP2C19-inhibiittoreita. Tällaisissa tapauksissa suositellaan silostatsoliannosta 50 mg kaksi kertaa päivässä (katso lisätietoja kohdasta 4.5).

Varovaisuus on tarpeen annettaessa silostatsolia samanaikaisesti minkä tahansa sellaisen aineen kanssa, joka saattaa alentaa verenpainetta, koska on olemassa refleksitakykardiaan liittyvä verenpainetta alentavan lisävaikutuksen mahdollisuus. Katso myös kohtaa 4.8.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa silostatsolia samanaikaisesti minkä tahansa sellaisen aineen kanssa, joka estää verihituleiden aggregaatiota. Katso kohtia 4.3 ja 4.5.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verihituleiden aggregaation estäjät

Silostatsoli on PDE III -estäjä, jolla on antitrombosyyttinen vaikutus. Terveillä henkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa annettiin silostatsolia 150 mg kahdesti päivässä viiden päivän ajan, eikä se pidentänyt verenvuotoaikaa.

Asetyyylisalisyylihappo (ASA)

Annettaessa asetyyylisalisyylihappoa lyhyen aikaa (≤ 4 päivää) samanaikaisesti silostatsolin kanssa saatiin viitteitä siitä, että ADP:n aiheuttama *ex vivo* verihituleiden aggregaatio suureni 23–25 % verrattuna pelkkään asetyyylisalisyylihappoon.

Silostatsolia ja asetyylisalisyylihappoa ottavilla potilailla ei todettu selvää verenvuotoon liittyvien haittavaikutusten lisääntymistä verrattuna potilaisiin, jotka ottivat lumelääkettä ja vastaavan annoksen asetyylisalisyylihappoa.

Klopido greeli ja muut antitrombosyytilääkkeet

Samanaikainen silostatsolin ja klopido greelin antaminen ei vaikuttanut verihiutaleiden määrään, protrombiiniaikaan (PA) tai aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kaikkien tutkimuksessa olleiden terveiden tutkimushenkilöiden vuotoaika piteni, kun he saivat pelkästään klopido greelia, eikä samanaikaisella silostatsolin antamisella ollut merkittävää lisävaikutusta vuotoaikaan. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa silostatsolia samanaikaisesti minkä tahansa verihiutaleiden aggregaatiota estävän lääkkeen kanssa. Vuotoajan seuranta väliajoin tulee harkita. Sitostatsolihoito on vasta-aiheista potilaille, jotka saavat kahta tai useampaa muuta verihiutaleiden estäjää tai antikoagulanttia (ks. kohta 4.3).

Verenvuototoja todettiin enemmän, kun CASTLE-tutkimuksessa käytettiin samanaikaisesti klopido greelia, asetyylisalisyylihappoa ja silostatsolia.

Suun kautta otettavat antikoagulantit, kuten varfariini

Yhdellä annoksella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ei todettu varfariinin metabolismin inhiboitumista tai vaikutusta koagulointiparametreihin (PT, APTT, vuotoaika). On kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta potilailla, jotka saavat sekä silostatsolia että jotakin muuta antikoagulanttia, ja heitä tulee tarkkailla usein verenvuodon mahdollisuuden pienentämiseksi. Silostatsolihoito on vasta-aiheista potilaille, jotka saavat kahta tai useampaa muuta verihiutaleiden estäjää tai antikoagulanttia (ks. kohta 4.3).

Sytokromi P-450 (CYP) -entsyymien estäjät

Silostatsolia metaboloivat suuressa määrin CYP-entsyymit, varsinkin CYP3A4 ja CYP2C19 sekä vähäisemmässä määrin CYP1A2. Dehydrometaboliitti, jolla on 4–7 kertaa voimakkaampi verihiutaleiden aggregaatiota estävä vaikutus kuin silostatsolilla, näyttää muodostuvan pääasiassa CYP3A4:n kautta. 4'-trans-hydroksimetaboliitti, jonka voimakkuus on viidennes silostatsoliin verrattuna, näyttää muodostuvan pääasiassa CYP2C19:n kautta. Tämän vuoksi lääkkeet, jotka estävät CYP3A4-entsyymiä (kuten jotkin makrolidit, atsoli-sienilääkkeet, proteaasin estäjät) tai CYP2C19-entsyymiä (kuten protonipumpun estäjät, PPI), lisäävät farmakologista kokonaisvaikutusta, ja ne voivat tehostaa silostatsolin haittavaikutuksia. Tämän vuoksi potilaille, jotka ottavat samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4- tai CYP2C19-inhibiittoreita, suositellaan silostatsoliannosta 50 mg kaksi kertaa päivässä (ks. kohta 4.2).

Silostatsolin antaminen erytromysiinin (CYP3A4:n estäjä) kanssa suurensi silostatsolin AUC-arvoa 72 % ja suurensi samalla dehydrometaboliitin AUC-arvoa 6 % ja 4'-trans-hydroksimetaboliitin AUC-arvoa 119 %.

AUC-arvon perusteella silostatsolin farmakologinen kokonaisaktiivisuus suurenee 34 %, kun sitä annetaan yhdessä erytromysiinin kanssa. Näiden tietojen perusteella silostatsolin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa päivässä, kun käytetään myös erytromysiinia ja samankaltaisia aineita (esim. klaritromysiinia).

Ketokonatsolin (CYP3A4:n estäjä) ja silostatsolin antaminen samanaikaisesti suurensi silostatsolin AUC-arvoa 117 %, pienensi samalla dehydrometaboliitin AUC-arvoa 15 % ja suurensi 4'-trans-hydroksimetaboliitin AUC-arvoa 87 %. AUC-arvon perusteella silostatsolin farmakologinen kokonaisaktiivisuus suurenee 35 %, kun sitä annetaan yhdessä ketokonatsolin kanssa. Näiden tietojen perusteella silostatsolin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa päivässä, kun käytetään myös ketokonatsolia ja samankaltaisia aineita (esim. itrakonatsolia).

Silostatsolin antaminen yhdessä diltiatseemin (heikko CYP3A4:n estäjä) kanssa suurensi silostatsolin AUC-arvoa 44 % ja suurensi samalla dehydrometaboliitin AUC-arvoa 4 % ja 4'-trans-hydroksimetaboliitin AUC-arvoa 43 %. AUC-arvon perusteella silostatsolin farmakologinen kokonaisaktiivisuus suurenee 19 %, kun sitä annetaan yhdessä diltiatseemin kanssa. Näiden tietojen perusteella annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Yhden 100 mg silostatsoliannoksen antaminen yhdessä greippimehun (240 ml, intestinaalisen CYP3A4:n estäjä) kanssa ei vaikuttanut silostatsolin farmakokinetiikkaan. Näiden tietojen perusteella annoksen säätäminen ei ole tarpeen. Kliinisesti merkitsevä vaikutus silostatsoliin on kuitenkin mahdollista suuremmilla greippimehun määrittä.

Silostatsolin antaminen omepratsolin (CYP2C19:n estäjä) kanssa suurensi silostatsolin AUC-arvoa 22 %, suurensi samalla dehydrometaboliitin AUC-arvoa 68 % ja pienensi 4'-trans-hydroksimetaboliitin AUC-arvoa 36 %. AUC-arvon perusteella farmakologinen kokonaisaktiivisuus suurenee 47 %:lla, kun sitä annetaan yhdessä omepratsolin kanssa. Näiden tietojen perusteella silostatsolin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa päivässä, kun käytetään myös omepratsolia.

Sytokromi P-450 -entsyymien substraattit

Silostatsolin on osoitettu suurentavan lovastatiinin (CYP3A4:n herkkä substraatti) ja sen β-hydroksihapon AUC-arvoa 70 %. Annettaessa silostatsolia yhdessä sellaisten CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi, (esim. sisapridi, halofantriini, pimotsidi, ergotjohdannaiset) on syytä noudattaa varovaisuutta. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa yhdessä CYP3A4:n metaboloimien statiinien, kuten simvastatiinin, atorvastatiinin ja lovastatiinin, kanssa.

Sytokromi P-450 -entsyymien induktorit

CYP3A4- ja CYP2C19-induktoreiden (kuten karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini ja kuisma) vaikutusta silostatsolin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu. Teoriassa on mahdollista, että antitrombosyyttinen vaikutus muuttuu, ja sitä on tarkkailtava huolellisesti, kun silostatsolia annetaan yhdessä CYP3A4- ja CYP2C19-induktoreiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa tupakointi (joka indusoi CYP1A2:ta) pienensi silostatsolin pitoisuuksia plasmassa 18 %.

Muut mahdolliset yhteisvaikutukset

Varovaisuus on tarpeen annettaessa silostatsolia samanaikaisesti minkä tahansa sellaisen aineen kanssa, joka saattaa alentaa verenpainetta, koska refleksitakykardia saattaa lisätä verenpaineen laskua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Silostatsolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoja. Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta (katso kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisellä ei tunneta. <Silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta> ei saa käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Eläintutkimuksissa on raportoitu silostatsolin siirtymisestä äidinmaitoon. Silostatsolin erittymistä äidinmaitoon ihmisellä ei tunneta. <Silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen> käyttöä ei suositella imetyksen aikana, koska se voi aiheuttaa haitallisia vaikutuksia imetettävälle vauvalle.

Hedelmällisyys

Silostatsoli ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eläinkokeissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Silostatsoli saattaa aiheuttaa huimausta, ja potilaita tulee kehottaa ottamaan nämä vaikutukset huomioon ennen ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat päänsärky (> 30 %:ssa), ripuli (> 15 %:ssa) ja epänormaalit ulosteet (> 15 %:ssa). Nämä reaktiot olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia, ja ne lievenivät joskus annosta pienentämällä.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille saattamisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa.

Käytetyt yleisyydet ovat:	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)
	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < 1/100)
	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < 1/1000)
	Hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (yleisyyttä ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella)

Markkinoille saattamisen jälkeen havaittujen vaikutusten yleisyyden katsotaan olevan tuntematon (yleisyyttä ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella).

Veri ja imukudos	Yleinen	Ekkymoosi
	Melko harvinainen	Anemia
	Harvinainen	Pidentynyt vuotoaika, trombosytomia
	Tuntematon	Verenvuototaipumus, trombosytopenia, granulositytopenia, agranulosytoosi, leukopenia, pansytopenia, aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Allerginen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Turvotus (perifeerinen, kasvot), anoreksia
	Melko harvinainen	Hyperglykemia, sokeritauti
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus

Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Unettomuus, epänormaalit unet
	Tuntematon	Pareesi, hypoestesia
Silmät	Tuntematon	Sidekalvotulehdus
Kuulo ja tasapainoelin	Tuntematon	Korvan soiminen
Sydän	Yleinen	Palpitaatio, takykardia, angina pectoris, rytmihäiriöt, kammiolisälyönnit
	Melko harvinainen	Sydäninfarkti, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta, supraventrikulaarinen takykardia, kammiotakykardia, synkopee
Verisuonisto	Melko harvinainen	Silmän verenvuoto, nenän verenvuoto, gastrointestinaalinen verenvuoto, määrittämätön verenvuoto, ortostaattinen hypotensio
	Tuntematon	Kuumat aallot, hypertensio, hypotensio, aivoverenvuoto, keuhkoverenvuoto, lihasverenvuoto, hengityselimien verenvuoto, ihonalainen verenvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Riniitti, faryngiitti
	Melko harvinainen	Hengenahdistus, keuhkokuume, yskä
	Tuntematon	Interstitiaalinen keuhkokuume
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, epätavalliset ulosteet
	Yleinen	Pahoinvointi ja oksentelu, dyspepsia, ilmavaivat, vatsakipu
	Melko harvinainen	Gastriitti
Maksa ja sappi	Tuntematon	Hepatiitti, maksan vajaatoiminta, keltatauti
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma, pruritus
	Tuntematon	Ihottuma, iho-oireiden puhkeaminen, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Myalgia

Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta, munuaistoiminnan huononeminen
	Tuntematon	Hematuria, tiheävirtsaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Rintakipu, astenia
	Melko harvinainen	Vilunväreet, huonovointisuus
	Tuntematon	Kuume, kipu
Tutkimukset	Tuntematon	Virtsahappomäärän suureneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Kun silostatsolia annettiin yhdessä muiden, refleksitakykardiaa aiheuttavien vasodilataattoreiden, kuten dihydropyridiinkalsiuminestäjien, kanssa, todettiin, että palpitaatiot ja perifeerinen turvotus yleistyivät.

Ainut haattavaikutus, joka johti hoidon keskeyttämiseen ≥ 3 %:lla silostatsolilla hoidetuista potilaista, oli päänsärky. Muita yleisiä keskeytyksen syitä olivat palpitaatio ja ripuli (kumpikin 1,1 %).

Silostatsoli *per se* saattaa lisätä verenvuotoriskiä, ja tämä riski voi olla suurempi, jos samanaikaisesti annetaan jotain muuta ainetta, jolla on kyseinen vaikutus.

Intraokulaarisen verenvuodon riski saattaa olla suurentunut diabetesta sairastavilla potilailla.

Yli 70-vuotiailla potilailla on todettu, että ripuli ja palpitaatiot yleistyivät.

4.9 Yliannostus

Tiedot akuutista yliannostuksesta ihmisillä ovat rajoitettuja. Odotettavissa olevia merkkejä ja oireita ovat voimakas päänsärky, ripuli, takykardia ja mahdollisesti sydämen rytmihäiriöt.

Potilaita tulee tarkkailla ja heille tulee antaa tukihoitoa. Mahalaukku tulee tyhjentää oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla tilanteen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottinen aine, verihiutaleiden aggregaation estäjä hepariinia lukuun ottamatta.

ATC-koodi: B01AC

Yhdeksästä lumekontrolloidusta tutkimuksesta (joissa 1 634 potilasta altistettiin silostatsolille) saatujen tietojen perusteella on osoitettu, että silostatsoli parantaa liikuntakykyä. Tämä arviointi tehtiin absoluuttisen katkokävelymatkan (Absolute Claudication Distance, ACD, eli maksimaalinen kävelymatka) ja alkukatkokävelymatkan (Initial Claudication Distance, ICD, eli kivuton kävelymatka) perusteella juoksumattorasituskokeena. 24 viikon hoidon (silostatsoli 100 mg b.i.d.) jälkeen keskimääräinen ACD suureni 60,4–129,1 metriä, kun taas keskimääräinen ICD suureni 47,3–93,6 metriä.

Yhdeksän tutkimuksen painotettuihin keskiarvoisiin eroihin perustuva meta-analyysi osoitti, että silostatsolilla (100 mg b.i.d.) saatiin lumelääkkeeseen nähden merkittävä absoluuttisen maksimaalisen kävelymatkan 42 m:n pidentyminen lähtötasoon verrattuna. Tämä vastaa 100 %:n suhteellista paranemista lumelääkkeeseen verrattuna. Tämä vaikutus oli pienempi diabetesta sairastavilla kuin sitä sairastamattomilla.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että silostatsolilla on verisuonia laajentavia vaikutuksia, mikä on osoitettu myös ihmisillä pienissä tutkimuksissa, joissa nilkan verenvirtausta mitattiin venymäanturipletysmografialla. Lisäksi silostatsoli estää sileän lihaskudoksen solujen lisääntymistä rottien ja ihmisen sileän lihaskudoksen soluissa *in vitro* ja verihutalekasvutekijän ja PF-4:n vapautumisreaktiota ihmisen verihutaleissa.

Eläin- ja ihmistutkimuksissa (*in vivo* ja *ex vivo*) on osoitettu, että silostatsoli aiheuttaa palautuvaa verihutaleiden aggregaation estymistä. Estyminen on tehokasta monia aggregaatteja vastaan (kuten leikkausjännitys, arakidonihappo, kollageeni, ADP ja adrenaliini). Ihmisillä estyminen kestää enintään 12 tuntia ja silostatsolin antamisen loputtua aggregaatio palautui 48–96 tunnissa ilman kimmovasteena tapahtuvaa hyperaggregaatiota. Verenkierrossa oleviin plasman lipideihin kohdistuvia vaikutuksia on tutkittu <silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta> ottavilla potilailla. 12 viikon jälkeen <silostatsolia sisältävä lääkevalmiste> 100 mg b.i.d. vähensi triglyseridejä 0,33 mmol/l (15 %) ja lisäsi HDL-kolesterolia 0,10 mmol/l (10 %) lumelääkkeeseen verrattuna.

Silostatsolin pitkäaikaisvaikutusten arvioimiseksi tehtiin satunnaistettu, kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu vaiheen IV tutkimus, jossa keskityttiin kuolleisuuteen ja turvallisuuteen. Yhteensä 1 439 potilasta, joilla oli katkokävelyä mutta ei sydämen vajaatoimintaa, hoidettiin silostatsolilla tai lumelääkkeellä enintään kolme vuotta. Kuolleisuutta koskeva Kaplan-Meierin menetelmään perustuva 36 kuukauden kuolleisuusmäärä tutkimuslääkkeellä mediaaniajan ollessa 18 kuukautta oli silostatsolilla 5,6 % (95 %:n luottamusväli 2,8–8,4 %) ja lumelääkkeellä 6,8 % (95 %:n luottamusväli 1,9–11,5 %). Pitkäaikainen hoito silostatsolilla ei aiheuttanut turvallisuuteen liittyviä huolia.

5.2 Farmakokinetiikka

Annettaessa silostatsolia 100 mg kahdesti vuorokaudessa useiden annosten ajan potilaille, joilla on perifeerinen verisuonisairaus, vakaa tila saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa.

Silostatsolin C_{max} ja sen pääasiallisten verenkierrossa olevien metaboliittien määrä suurenevat suhteessa vähemmän annoksen suurentuessa. Silostatsolin ja sen metaboliittien AUC-arvot suurenevat kuitenkin likimäärin samassa suhteessa annoksen kanssa.

Silostatsolin näennäinen poistumisen puoliintumisaika on 10,5 tuntia. Sillä on kaksi päämetaboliittia, dehydrosilostatsoli ja 4'-trans-hydroksisilostatsoli, joilla kummallakin on samankaltaiset näennäiset puoliintumisajat. Dehydrometaboliitti on 4–7 kertaa aktiivisempi verihutaleiden antiaggregaattina kuin lähtöyhdiste ja 4'-trans-hydroksimetaboliitin aktiivisuus on vastaavasti 1/5. Dehydro- ja 4'-trans-hydroksimetaboliittien pitoisuudet plasmassa (AUC-arvolla mitattuna) ovat ~41 % ja ~12 % silostatsolin pitoisuuksista.

Silostatsoli poistuu pääasiallisesti metabolian vaikutuksesta ja metaboliitit poistuvat sitten virtsan mukana. Metabolian ensisijaiset isoentsyymit ovat sytokromi P-450 CYP3A4 ja vähäisemmässä määrin CYP2C19 ja vieläkin vähemmän CYP1A2.

Pääasiallinen poistumistie on virtsa (74 %) ja loput erittyvät ulosteessa. Muuttumatonta silostatsolia ei erity virtsassa mitattavissa olevina määrinä ja alle 2 % annoksesta erittyy dehydrosilostatsolimetaboliittina. Noin 30 % annoksesta erittyy virtsassa 4'-trans-hydroksimetaboliittina. Loput erittyvät metaboliitteina, joista yksikään ei muodosta yli 5 %:a eritetystä kokonaismäärästä.

Silostatsoli on 95–98-prosenttisesti sitoutunut valkuaisaineisiin, pääasiassa albumiiniin. Dehydrometaboliitti on sitoutunut valkuaisaineisiin 97,4-prosenttisesti ja 4'-trans-hydroksimetaboliitti vastaavasti 66-prosenttisesti.

Ei ole todisteita siitä, että silostatsoli indusoisi maksan mikrosomaalisia entsyymejä.

Ikä tai sukupuoli ei vaikuttanut merkittävästi silostatsolin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaan terveillä 50–80-vuotiailla tutkimushenkilöillä.

Tutkimushenkilöillä, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa, silostatsolin vapaa fraktio oli 27 % suurempi, minkä lisäksi $C_{\max}$ oli 29 % pienempi ja AUC oli 39 % pienempi kuin tutkimushenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Dehydrometaboliitin $C_{\max}$ oli 41 % pienempi ja AUC 47 % pienempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. 4'-trans-hydroksisilostatsolin $C_{\max}$ oli 173 % suurempi ja AUC 209 % suurempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lääkettä ei saa antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 25 ml/min (katso kohta 4.3).

Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tietoja ei ole, ja koska silostatsoli metaboloituu enimmäkseen maksaentsyymien vaikutuksesta, lääkettä ei saa käyttää tällaisilla potilailla (katso kohta 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Silostatsoli ja useat sen metaboliiteista ovat fosfodiesteriäsi III:n estäjiä, jotka estävät syklistä AMP:n hajoamista ja saavat näin aikaan suuremmat cAMP-pitoisuudet monissa eri kudoksissa, kuten verihiutaleissa ja verisuonissa. Kuten muutkin positiiviset inotrooppiset ja vasotrooppiset aineet, silostatsoli sai aikaan sydän- ja verisuonileesioita koirilla. Näitä leesioita ei havaittu rotilla tai apinoilla ja niiden katsotaan olevan lajispesifisiä. QTc-aikaa koskevassa tutkimuksessa koirilla ja apinoilla ei havaittu kyseisen ajan pitenemistä silostatsolin tai sen metaboliittien antamisen jälkeen. Mutageenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia bakteerien geenimutaatiokokeessa, bakteerien DNA-korjauskokeessa, nisäkässolujen geenimutaatiokokeessa ja hiiren luuytimen *in vivo* -kromosomipoikkeavuustestissä. Kiinanhamsterin munasoluilla tehdyissä *in vitro* -testeissä silostatsoli sai aikaan heikon mutta merkittävän lisäyksen kromosomipoikkeavuuksien yleisyydessä. Kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa ei todettu epätavallisia kasvaimiin liittyviä tuloksia rotilla, joiden saama annos suun kautta (ravinnossa) oli enintään 500 mg/kg/vrk, ja hiirillä, joiden saama annos oli enintään 1 000 mg/kg/vrk.

Raskauden aikana lääkettä saaneilla rotilla sikiöpainot pienenevät. Lisäksi sikiöillä todettiin enemmän ulkoisia, sisäelinten ja luuston poikkeavuuksia suurilla annostasoilla. Pienemmällä annostasoilla todettiin luutumisen hidastumista. Altistuminen raskauden myöhäisessä vaiheessa lisäsi kuolleena syntyneiden määrää ja pienensi jälkeläisten painoa. Kaniineilla todettiin, että rintalastan luutumisen hidastuminen yleistyi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, karmelloosikalsium, hypromelloosi ja magnesiumstearaatti.

[Täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovellu.

[Täytetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

[Täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

Tällä lääkevalmisteella ei ole erityisiä säilytysohjeita.

[Täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kotelot, joissa on 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 tai 168 tablettia, sekä sairaalapakkaukset, joissa on 70 (5x14) tablettia, pakattuina PVC:stä ja alumiinista valmistettuihin läpipainopakkauksiin.

Myynnissä ei ehkä ole kaikkia pakkauskokoja.

[Täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Täytetään kansallisesti]

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

Kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste 50 mg tabletit
Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste 100 mg tabletit

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

Silostatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin tabletti sisältää 50 mg silostatsolia.
Kukin tabletti sisältää 100 mg silostatsolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

[Täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
50 tablettia
56 tablettia
100 tablettia
112 tablettia
168 tablettia

[Täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Anto suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[Täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Täytetään kansallisesti]

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

ERÄ

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

[Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste 50 mg

Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste 100 mg

[Täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkauslevyt

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste 50 mg tabletit
Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste 100 mg tabletit

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

Silostatsoli

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Täytetään kansallisesti]

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

ERÄ

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste 50 mg tabletit

Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste 100 mg tabletit

Silostatsoli

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

Silostatsoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos jokin haittavaikutus muuttuu vakavaksi tai havaitset sellaisen haittavaikutuksen, jota ei mainita tässä pakkausselosteessa, ilmoita siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä silostatsolia sisältävä lääkevalmiste on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta
3. Miten silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä silostatsolia sisältävä lääkevalmiste on ja mihin sitä käytetään

Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste kuuluu lääkeryhmään nimeltä fosfodiesterasityyppi 3:n estäjät. Sillä on monia vaikutuksia, joihin kuuluu joidenkin verisuonten laajeneminen ja verihiutale-nimisten verisolujen hyytymisaktiivisuuden heikentäminen verisuonistossa.

Sinulle on määrätty silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta katkokävelyn vuoksi. Katkokävely on jalkojen kouristustyyppistä kipua kävelyn aikana, ja sen syynä on riittämätön verimäärä jaloissa. Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste voi pidentää matkaa, jonka pystyt kävelemään kivutta, koska se parantaa jalkojesi verenkiertoa. Silostatsolia suositellaan vain potilaille, joiden oireet eivät ole parantuneet riittävästi elintapojen muuttamisen (kuten tupakoinnin lopettamisen ja kuntoilun lisäämisen) ja muiden asianmukaisten interventioiden jälkeen. On tärkeää, että jatkat tekemiäsi elintapojen muutoksia silostatsolin ottamisen aikana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta

Älä ota silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) silostatsolille tai silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen jollekin muulle aineelle
- jos sinulla on sydämen vajaatoimintaa
- jos sinulla on jatkuvaa rintakipua levossa tai sinulla on ollut ”sydänkohtaus” tai sinulle on tehty mikä tahansa sydänleikkaus kuuden viimeksi kuluneen kuukauden aikana
- jos sinulla on nyt tai aiemmin ollut sydänsairaudesta johtuvia tajunnan menetyksiä tai minkäänlaisia vakavia sydämen lyöntihäiriöitä
- jos tiedät, että sinulla on jokin sairaus, joka lisää verenvuodon tai mustelmien riskiä, kuten
 - aktiivinen mahahaava
 - aivohalvaus kuuden viime kuukauden aikana
 - silmäongelmia, jos sinulla on diabetes
 - huonosti hallinnassa oleva verenpaine
- jos otat sekä asetyylisalisyylihappoa että klopidoogreelia tai mikä tahansa sellaisen kahden tai useamman lääkkeen yhdistelmää, jotka voivat suurentaa verenvuotoriskiä (kysy lääkäriltäsi tai apteekista, jos et ole varma)

- jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai keskivaikea tai vaikea maksasairaus
- jos olet raskaana.

Ole erityisen varovainen silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen suhteen

Ennen kuin otat silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta, varmista, että lääkärisi tietää

- jos sinulla on vaikea sydänongelma tai minkäänlaisia sydämenlyöntiin liittyviä ongelmia
- jos sinulla on verenpaineeseen liittyviä ongelmia.

Muista seuraavat seikat <silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen> hoidon aikana:

- Jos tarvitset leikkausta, hampaan poisto mukaan lukien, kerro lääkärille tai hammaslääkärille, että otat <silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta>.
- Jos sinulle tulee helposti mustelmia tai verenvuotoa, lopeta <silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen> käyttö ja kerro lääkärillesi.

Muut lääkevalmisteet ja silostatsolia sisältävä lääkevalmiste

Ennen kuin aloitat silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen ottamisen, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Sinun tulee ilmoittaa lääkärillesi erityisesti, jos otat lääkkeitä, jotka on tavallisesti tarkoitettu kivulioiden tai tulehduksellisten lihas- tai nivelsairauksien hoitoon, tai jos otat lääkkeitä veren hyytymisen vähentämiseksi. Näitä lääkkeitä ovat mm.

- asetyylisalisyylihappo
- klopidooreli
- antikoagulanttiläkkeet (kuten varfariini, dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani tai pienimolekyyliset hepariinit).

Jos otat tällaisia lääkkeitä silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen kanssa, lääkärisi saattaa tehdä sinulle joitakin tavanomaisia verikokeita.

Tietyt lääkkeet saattavat häiritä silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen vaikutusta, kun niitä otetaan yhdessä sen kanssa. Ne saattavat joko lisätä silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen haittavaikutuksia tai tehdä silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen tehottomammaksi. Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste saattaa tehdä saman muille lääkkeille. Ennen kuin aloitat silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen ottamisen, kerro lääkärillesi, jos otat

- erytromysiinia, klaritromysiinia tai rifampisiinia (antibiootteja)
- ketokonatsolia (sieni-infektioiden hoitoon)
- omepratsolia (mahan liiallisen happamuuden hoitoon)
- diltiatseemia (korkean verenpaineen tai rintakivun hoitoon)
- sisapridia (mahalaukkusairauksien hoitoon)
- lovastatiinia, simvastatiinia tai atorvastatiinia (veren suuren kolesterolipitoisuuden hoitoon)
- halofantriinia (malarian hoitoon)
- pimotsidia (mielisairauksien hoitoon)
- ergotjohdannaisia (migreenin hoitoon, esim. ergotamiini, dihydroergotamiini)
- karbamatsepiinia tai fenytoiinia (kouristusten hoitoon)
- kuismaa (yrtilääke).

Jos et ole varma, koskeeko tämä lääkkeitäsi, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta.

Ennen kuin aloitat silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen ottamisen, kerro lääkärillesi, jos otat lääkkeitä korkean verenpaineen vuoksi, koska silostatsolia sisältävä lääkevalmiste saattaa alentaa verenpainettasi. Jos verenpaineesi laskee liian alas, se voi aiheuttaa nopeaa sydämensykettä. Näitä lääkkeitä ovat mm.

- diureetit (esim. hydroklooritiatsidi, furosemidi)
- kalsiuminestäjät (esim. verapamiili, amlodipiini)
- ACE:n estäjät (esim. kaptopriili, lisinopriili)

- angiotensiini II -reseptorisalpaajat (esim. valsartaani, kandesartaani)
- beetasalpaajat (esim. labetaloli, karvediloli).

Saatat kuitenkin pystyä ottamaan edellä mainittuja lääkkeitä ja silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta yhdessä, ja lääkärisi pystyy päättämään, mikä on sinulle sopivinta.

Silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen otto ruuan ja juoman kanssa

Silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen tabletit tulee ottaa 30 minuuttia ennen aamiaista ja ilta-ateriaa. Ota tabletit aina veden kanssa.

Raskaus ja imetys

Silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta **EI SAA** ottaa raskauden aikana.

Silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen käyttö imettävillä äideillä **EI OLE SUOSITELTAVAA**.

Jos olet raskaana tai imetät tai epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen tablettien ottamisen jälkeen, **ÄLÄ** aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita ja ilmoita asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

3. Miten silostatsolia sisältävää lääkevalmistettä otetaan

- Ota silostatsolia sisältävää lääkevalmistettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
- Tavanomainen annos on kaksi 50 mg:n tablettiä kaksi kertaa päivässä (aamuisin ja iltaisin). Tätä annosta ei tarvitse muuttaa vanhuksilla. Lääkärisi voi kuitenkin määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos otat muita lääkkeitä, jotka voivat häiritä <silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen> vaikutusta.
- Tavanomainen annos on yksi 100 mg:n tabletti kaksi kertaa päivässä (aamuisin ja iltaisin). Tätä annosta ei tarvitse muuttaa vanhuksilla. Lääkärisi voi kuitenkin määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos otat muita lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa <silostatsolia sisältävään lääkevalmisteseen>.
- Silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen tabletit tulee ottaa 30 minuuttia ennen aamiaista ja ilta-ateriaa. Ota tabletit aina veden kanssa.

Toisilla henkilöillä silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen ottamisen edut voivat tuntua 4-12 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Lääkärisi arvioi edistymisesi 3 kuukauden hoidon jälkeen ja saattaa suositella, että keskeytät silostatsolin käytön, jos hoidon vaikutus ei ole riittävä.

Silostatsolia sisältävä lääkevalmiste ei sovellu lapsille.

Jos otat silostatsolia sisältävää lääkevalmistettä enemmän kuin sinun pitäisi

Jos olet jostakin syystä ottanut silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen tabletteja enemmän kuin sinun pitäisi, sinulla voi olla merkkejä ja oireita, kuten kova päänsärky, ripuli, verenpaineen lasku ja epäsäännöllinen sydämenlyönti.

Jos olet ottanut enemmän tabletteja, kuin sinulle on määrätty, ota välittömästi yhteys lääkäriisi tai paikalliseen sairaalaan. Muista ottaa pakkaus mukaasi, jotta on selvää, mitä lääkettä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa silostatsolia sisältävää lääkevalmistettä

Jos unohdat ottaa annoksen, älä ole huolissasi. Odota, kunnes on seuraavan annoksen aika, ja ota seuraava tabletti ja jatka sitten normaaliin tapaan. **ÄLÄ** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen oton

Jos lopetat silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen oton, jalkojesi kipu saattaa palata tai pahentua. Tämän vuoksi sinun tulisi lopettaa silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen ottaminen vain, jos huomaat sivuvaikutuksia, jotka edellyttävät välitöntä lääkärinhoitoa (katso kohtaa 4), tai lääkärisi niin määrää.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, silostatsolia sisältävä lääkevalmiste voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, saatat tarvita välitöntä lääkärinhoitoa. Lopeta silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen ottaminen ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai mene lähimpään sairaalaan.

- aivohalvaus
- sydänkohtaus
- sydänvaivat jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkan turpoamista
- epäsäännöllinen sydämen syke (uusi tai paheneva)
- huomattava verenvuoto
- helposti tulevat mustelmat
- vakava sairaus, johon liittyy ihon, suun, silmien ja sukuelinten rakkuloitumista
- ihon tai silmänvalkuaisten kellastuminen, jonka syynä ovat ongelmat maksassa tai veressä (keltatauti).

Sinun tulee kerro lääkärillesi välittömästi myös, jos sinulla on kuumetta tai kurkkukipua. Sinulle täytyy ehkä tehdä verikokeita, ja lääkärisi päättää jatkohoidostasi.

Seuraavia silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen haittavaikutuksia on raportoitu. Kerro niistä lääkärillesi niin pian kuin mahdollista.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (useammin kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- päänsärky
- epänormaalit ulosteet
- ripuli.

Yleiset haittavaikutukset (harvemmin kuin 1 käyttäjällä 10:stä mutta useammin kuin 1 käyttäjällä 100:sta)

- nopea sydämenlyönti
- sydämen takominen (sydämentykytys)
- rintakipu
- heitehuimaus
- kurkkukipu
- nenän valuminen (nuha)
- vatsakipu
- vatsavaivat (ruoansulatus)
- pahoinvointi tai oksentaminen
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- kohtuuton röyhtäily tai ilmavaivat
- nilkkojen, jalkojen tai kasvojen turvotus
- ihottuma tai muutokset ihossa
- kutiava iho

- ihon laikuittainen verenvuoto
- yleinen heikkous.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (harvemmin kuin 1 käyttäjällä 100:sta mutta useammin kuin 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- sydänkohtaus
- epäsäännöllinen sydämen syke (uusi tai paheneva)
- sydänvaivat jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkan turpoamista
- keuhkokuume
- yskä
- vilunväreet
- odottamaton verenvuoto
- verenvuototaipumus (esim. mahalaukku, silmä, lihas tai nenä sekä syljessä tai virtsassa oleva veri)
- veren punasolujen väheneminen
- huimaus seisomaan noustessa
- pyörtyminen
- ahdistuneisuus
- nukkumisvaikeudet
- epätavalliset unet
- allerginen reaktio
- kivut ja säryt
- diabetes ja kohonnut verensokeri
- mahakipu (mahatulehdus)
- huonovointisuus.

Diabetesta sairastavilla ihmisillä saattaa olla suurempi silmän verenvuodon riski.

Harvinaiset haittavaikutukset (harvemmin kuin 1 käyttäjällä 1 000:sta mutta useammin kuin 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- taipumus vuotaa verta pidempään kuin tavallista
- veressä olevien verihiutaleiden määrän suureneminen
- munuaisongelmat.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu esiintyneen silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen käytön aikana, mutta niiden esiintymistiheyttä ei tunneta:

- verenpaineen muutokset
- veressä olevien punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän pieneneminen
- hengitysvaikeudet
- liikkumisvaikeudet
- kuume
- kuumat aallot
- ekseema tai muut ihottumat
- ihon aistimusten heikentyminen
- valuvat tai tahmeat silmät (sidekalvotulehdus)
- korvien soiminen (tinnitus)
- maksaan liittyvät ongelmat mukaan lukien hepatiitti
- muutokset virtsassa.

Jos jokin haittavaikutus muuttuu vakavaksi tai havaitset sellaisen haittavaikutuksen, jota ei mainita tässä pakkausselosteessa, ilmoita siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. Silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen säilyttäminen

Pidä silostatsolia sisältävä lääkevalmiste pois lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Älä käytä silostatsolia sisältävää lääkevalmistetta kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkevalmisteita ei saa hävittää jätevesien tai kotitalousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

[Täytetään kansallisesti]

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä silostatsolia sisältävä lääkevalmiste sisältää

- Vaikuttava aine on silostatsoli. Yksi tabletti sisältää 50 mg silostatsolia.
- Vaikuttava aine on silostatsoli. Yksi tabletti sisältää 100 mg silostatsolia.
- Muut aineet ovat maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, karmelloosikalsium, hypromelloosi ja magnesiumstearaatti.

[Täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen (50 mg) tabletti on valkoinen, pyöreä, litteäpintainen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”OG31”.

Silostatsolia sisältävän lääkevalmisteen (100 mg) tabletti on valkoinen, pyöreä, litteäpintainen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”OG30”.

Lääke toimitetaan pakkauksissa, joissa on 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 tai 168 tablettia, tai sairaalapakkauksissa, joissa on 70 (5x14) tablettia.

Myynnissä ei ehkä ole kaikkia pakkauskokoja.

[Täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Täytetään kansallisesti]

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

Tälle lääkevalmisteelle on myönnetty myyntilupa ETAn alueella seuraavilla nimillä:

Ranska	< Médicament contenant du cilostazol > 50 mg comprimé
Saksa	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 50 mg Tabletten
Italia	< Medicinale contenente cilostazolo > 50 mg compresse
Espanja	< Medicamento que contiene cilostazol > 50 mg comprimidos
Ruotsi	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 50 mg tabletter
Yhdistynyt kuningaskunta	< Cilostazol-containing medicinal product > 50 mg tablets
Ranska	< Médicament contenant du cilostazol > 100 mg comprimé
Saksa	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 100 mg Tabletten
Italia	< Medicinale contenente cilostazolo > 100 mg compresse
Espanja	< Medicamento que contiene cilostazol > 100 mg comprimidos
Ruotsi	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 100 mg tabletter
Yhdistynyt kuningaskunta	< Cilostazol-containing medicinal product > 100 mg tablets

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

[Täytetään kansallisesti]