

**ANNEXE III**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT  
ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Médicament contenant du cilostazol (voir Annexe I), comprimés de 50 mg  
Médicament contenant du cilostazol (voir Annexe I), comprimés de 100 mg

[voir Annexe I – à compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 50 mg de cilostazol.

Un comprimé contient 100 mg de cilostazol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

[À compléter au niveau national]

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés de couleur blanche, ronds, plats, portant l'inscription « OG31 » sur une face.

Comprimés de couleur blanche, ronds, plats, portant l'inscription « OG30 » sur une face.

[À compléter au niveau national]

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

<Médicament contenant du cilostazol> est indiqué pour améliorer la distance maximale de marche et la distance de marche sans douleur chez les patients présentant une claudication intermittente sans manifestations douloureuses au repos ni signe de nécrose tissulaire périphérique (maladie artérielle périphérique au stade II de la classification de Fontaine).

<Médicament contenant du cilostazol> est un traitement de seconde intention pour les patients chez qui une modification du style de vie (incluant arrêt du tabac et programmes d'exercices physiques [supervisés]) et d'autres interventions appropriées n'ont pas réussi à améliorer de manière satisfaisante les symptômes de claudication intermittente.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie recommandée est de 100 mg de cilostazol deux fois par jour. Le cilostazol doit être pris 30 minutes avant le petit-déjeuner et le repas du soir. Il a été constaté que la prise de cilostazol au cours des repas entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques maximales de cilostazol ( $C_{max}$ ) qui peut être associée à une augmentation de la fréquence des réactions indésirables.

Le traitement par cilostazol doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de la claudication intermittente (voir également la rubrique 4.4).

Il convient de procéder à une réévaluation du patient si l'effet du cilostazol est jugé insuffisant ou si les symptômes ne montrent pas d'amélioration après 3 mois de traitement en vue d'une interruption éventuelle du traitement par cilostazol.

Les patients recevant un traitement par cilostazol doivent poursuivre les modifications opérées sur leur mode de vie (arrêt du tabac et exercice physique) et observer les traitements prescrits (comme les

traitements hypolipémiants et antiagrégants plaquettaires) afin de minimiser le risque de survenue d'événements cardiovasculaires. Le cilostazol ne se substitue pas à ce type de traitements.

Une diminution de la posologie à 50 mg deux fois par jour est recommandée chez les patients recevant un traitement ayant pour effet de fortement inhiber le CYP3A4, comme certains macrolides, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase ou les médicaments inhibiteurs puissants du CYP2C19, comme l'oméprazole (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez le sujet âgé.

#### Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de <Médicament contenant du cilostazol> n'ont pas été établies chez l'enfant.

#### Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas de clairance de la créatinine > 25 ml/min. Le cilostazol est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≤ 25 ml/min.

#### Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Il n'existe pas de données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Le cilostazol étant largement métabolisé par les enzymes hépatiques, il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité connue au cilostazol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine (25 ml/min
- Insuffisance hépatique modérée ou sévère
- Insuffisance cardiaque congestive
- Grossesse
- Patients ayant une prédisposition connue aux saignements (par exemple un ulcère gastroduodéal actif, un accident vasculaire cérébral hémorragique récent (survenu au cours des six derniers mois), une rétinopathie diabétique proliférative, une hypertension artérielle mal contrôlée).
- Patients ayant des antécédents de tachycardie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire ou d'ectopies ventriculaires multifocales, traitées de manière adéquate ou non, ainsi que les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc.
- Patients ayant des antécédents de tachyarythmie sévère.
- Patients recevant un traitement concomitant par un ou plusieurs autres antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants (ex. acide acétylsalicylique, clopidogrel, héparine, warfarine, acénocoumarol, dabigatran, rivaroxaban ou apixaban).
- Patients présentant un angor instable ou ayant eu un infarctus myocardique au cours des 6 derniers mois ou ayant subi une intervention coronarienne au cours des 6 derniers mois.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La pertinence d'un traitement par cilostazol devra être évaluée avec attention et le recours à d'autres options thérapeutiques comme la revascularisation devra être envisagé.

Du fait de son mécanisme d'action, le cilostazol peut être à l'origine d'une tachycardie, de palpitations, d'une tachyarythmie et/ou d'une hypotension. L'augmentation de la fréquence cardiaque associée à la prise de cilostazol est d'environ 5 à 7 bpm ; chez les patients à risque, cet effet peut avoir pour conséquence le développement d'un angor.

Les patients ayant un risque accru d'événement indésirable grave d'origine cardiaque dû à une augmentation de la fréquence cardiaque (ex. patients atteints d'une coronopathie stable) devront faire l'objet d'une surveillance étroite tout au long du traitement par cilostazol, tandis que l'utilisation du cilostazol chez les patients atteints d'angor instable, ayant eu un infarctus du myocarde/une intervention coronarienne au cours des 6 derniers mois ou ayant des antécédents de tachyarythmie sévère est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La prudence est de mise en cas de prescription de cilostazol chez des patients présentant une ectopie auriculaire ou ventriculaire et chez les patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire.

Il doit être demandé aux patients de signaler la survenue de tout épisode hémorragique ou d'ecchymoses pendant la durée du traitement. En cas d'hémorragie rétinienne, l'administration de cilostazol devra être arrêtée. Voir les rubriques 4.3 et 4.5 pour davantage d'informations sur le risque hémorragique.

En raison de l'effet antiagrégant plaquettaire du cilostazol, une augmentation du risque de saignement est possible en cas d'intervention chirurgicale (même en cas d'interventions invasives mineures, telles que les extractions dentaires). Dans le cas où le patient doit subir une intervention chirurgicale programmée, et que l'effet antiagrégant plaquettaire n'est pas nécessaire, le traitement par cilostazol doit être arrêté 5 jours avant l'intervention chirurgicale.

De rares ou très rares cas d'anomalies hématologiques ont été rapportés telles que : thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et anémie aplasique (voir rubrique 4.8). Une résolution des symptômes suite à l'arrêt du cilostazol a été observée chez la plupart des patients. Cependant, quelques cas de pancytopenie et d'anémie aplasique ont été d'issue fatale.

En plus du signalement des épisodes hémorragiques et des ecchymoses, il doit être demandé aux patients de signaler rapidement tout autre signe suggérant le développement précoce d'une dyscrasie sanguine comme la fièvre ou un mal de gorge. Une numération de la formule sanguine complète devra être effectuée en cas de suspicion d'une infection ou en présence de toute autre manifestation clinique évoquant une dyscrasie sanguine. L'administration de cilostazol devra être arrêtée immédiatement si des anomalies hématologiques sont observées après examen clinique ou biologique.

Chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2C19, il a été décrit une augmentation des concentrations plasmatiques en cilostazol. Une posologie de 50 mg de cilostazol deux fois par jour est donc recommandée chez ce type de patients (voir rubrique 4.5 pour davantage d'informations).

La prudence s'impose en cas de co-administration du cilostazol avec tout autre agent susceptible d'abaisser la tension artérielle en raison d'un possible effet hypotenseur additif accompagné d'une tachycardie réflexe. Voir également la rubrique 4.8.

La prudence est recommandée en cas de co-administration du cilostazol avec tout autre agent inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Voir les rubriques 4.3 et 4.5.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire

Le cilostazol est un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE) de type III avec une activité antiplaquettaire. Au cours d'une étude clinique menée chez des sujets sains, l'administration de 150 mg de cilostazol deux fois par jour pendant cinq jours n'a pas entraîné d'allongement du temps de saignement.

### Acide acétylsalicylique (ASA)

La co-administration de courte durée ( $\leq 4$  jours) d'ASA et de cilostazol indique une augmentation de 23 à 25 % de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire *ex vivo* induite par l'adénosine diphosphate (ADP) comparée à l'ASA seul.

Aucune tendance apparente indiquant une augmentation de la fréquence des effets indésirables hémorragiques n'a été observée chez les patients prenant du cilostazol et de l'ASA en comparaison avec ceux qui prenaient un placebo et des doses équivalentes d'ASA.

### Clopidogrel et autres médicaments antiplaquettaires

L'administration concomitante du cilostazol et du clopidogrel n'a eu aucun effet sur le nombre de plaquettes, le temps de prothrombine (TP) ou le temps de thromboplastine partielle activée (TTPa). Tous les sujets sains de l'étude ont présenté un allongement du temps de saignement sous clopidogrel seul et l'administration concomitante de ce dernier avec du cilostazol n'a pas eu d'effet additionnel significatif sur le temps de saignement. La prudence est recommandée en cas de co-administration du cilostazol avec tout autre médicament inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le contrôle du temps de saignement à intervalles réguliers devra être pris en considération. Le traitement par cilostazol est contre-indiqué chez les patients recevant au moins deux autres traitements antiagrégants/anticoagulants (voir rubrique 4.3).

Au cours de l'étude CASTEL, un taux supérieur d'hémorragies a été décrit avec l'utilisation concomitante de clopidogrel, d'ASA et de cilostazol.

### Anticoagulants oraux (de type warfarine)

Au cours d'une étude clinique à dose unique, aucune inhibition du métabolisme de la warfarine ni aucun effet sur les paramètres de la coagulation (TP, TTPa, temps de saignement) n'ont été observés. Cependant, la prudence est recommandée chez les patients recevant du cilostazol en association avec tout autre agent anticoagulant. Un contrôle fréquent des paramètres de la coagulation est nécessaire afin de réduire le risque de saignement.

Le traitement par cilostazol est contre-indiqué chez les patients recevant au moins deux autres agents antiagrégants/anticoagulants (voir rubrique 4.3).

### Inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P-450 (CYP)

Le cilostazol est largement métabolisé par les enzymes CYP, en particulier le CYP3A4 et le CYP2C19, et dans une moindre mesure le CYP1A2. Le métabolite déshydro dont l'activité antiagrégante plaquettaire est 4 à 7 fois supérieure à celle du cilostazol, semble être formé principalement par l'intermédiaire du CYP3A4. Le métabolite 4'-trans-hydroxy dont l'activité est cinq fois inférieure à celle du cilostazol, semble être produit par l'intermédiaire du CYP2C19. Par conséquent, les médicaments inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple certains macrolides, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase) ou du CYP2C19 (comme les inhibiteurs de la pompe à protons, IPP) augmentent l'activité pharmacologique totale et sont susceptibles d'augmenter les effets indésirables du cilostazol. En conséquence, la posologie recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2C19 est de 50 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

L'administration de cilostazol et d'érythromycine (un inhibiteur du CYP3A4) a entraîné une augmentation de l'ASC du cilostazol de 72 %, accompagnée d'une augmentation de 6 % de l'ASC du métabolite déshydro et d'une augmentation de 119 % de l'ASC du métabolite 4'-trans-hydroxy. Les ASC montrent que l'activité pharmacologique globale du cilostazol augmente de 34 % lorsqu'il est administré simultanément à l'érythromycine. Sur la base de ces données, une posologie de 50 mg de cilostazol deux fois par jour est donc recommandée lors de la co-administration d'érythromycine ou d'agents similaires (ex. clarithromycine).

La co-administration de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4) et de cilostazol a entraîné une augmentation de 117 % de l'ASC du cilostazol, accompagnée d'une diminution de 15 % de l'ASC du métabolite déshydro, et d'une augmentation de 87 % de l'ASC du métabolite 4'-trans-hydroxy. Les ASC montrent que l'activité pharmacologique globale du cilostazol augmente de 35 % lorsqu'il est administré simultanément au kétoconazole. Sur la base de ces données, une posologie de 50 mg de cilostazol deux fois par jour est donc recommandée lors de la co-administration de kétoconazole ou d'agents similaires (ex. itraconazole).

L'administration simultanée de cilostazol et de diltiazem (un inhibiteur faible du CYP3A4) a entraîné une augmentation de 44 % de l'ASC du cilostazol, accompagnée d'une augmentation de 4 % de l'ASC du métabolite déshydro et d'une augmentation de 43 % de l'ASC du métabolite 4'-trans-hydroxy. Les ASC montrent que l'activité pharmacologique globale du cilostazol augmente de 19 % lorsqu'il est administré simultanément au diltiazem. Sur la base de ces données, aucun ajustement de la posologie n'est donc recommandé.

L'administration d'une dose unique de 100 mg de cilostazol avec 240 ml de jus de pamplemousse (un inhibiteur du CYP3A4 intestinal) n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique du cilostazol. Sur la base de ces données, aucun ajustement de la posologie n'est donc recommandé. Un effet cliniquement pertinent sur le cilostazol est toutefois possible avec de plus fortes quantités de jus de pamplemousse.

L'administration simultanée de cilostazol et d'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) a augmenté l'ASC du cilostazol et du métabolite déshydro de respectivement 22 % et 68 %, et a diminué de 36 % l'ASC du métabolite 4'-trans-hydroxy, ce qui augmente au final l'activité pharmacologique globale du cilostazol de 47 % lorsqu'il est administré simultanément à l'oméprazole. Sur la base de ces données, une posologie de 50 mg de cilostazol deux fois par jour est donc recommandée lors de la co-administration d'oméprazole.

#### Substrats des enzymes du cytochrome P-450

Il a été démontré que le cilostazol augmente de 70 % les ASC de la lovastatine (substrat du CYP3A4) et de son dérivé acide  $\beta$ -hydroxy. La prudence est recommandée lorsque le cilostazol est co-administré avec des substrats du CYP3A4 ayant un index thérapeutique faible (par exemple cisapride, halofantrine, pimozide, dérivés de l'ergot). La prudence est de mise lorsque le cilostazol est administré de manière concomitante avec des statines métabolisées par le CYP3A4, comme la simvastatine, l'atorvastatine ou la lovastatine.

#### Inducteurs enzymatiques du cytochrome P-450

L'effet des inducteurs du CYP3A4 et du CYP2C19 (comme la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis) sur la pharmacocinétique du cilostazol n'a pas été évalué. En cas de co-administration avec des inducteurs du CYP3A4 et du CYP2C19, l'effet antiagrégant du cilostazol peut être en théorie modifié et doit donc faire l'objet d'une surveillance particulière.

Dans les essais cliniques, le tabagisme (inducteur du CYP1A2) a diminué de 18 % les concentrations plasmatiques en cilostazol.

#### Autres interactions potentielles

La prudence est de mise lors de l'administration simultanée du cilostazol et d'autres agents susceptibles d'abaisser la pression artérielle en raison d'un potentiel effet hypotenseur additif accompagné d'une tachycardie réflexe.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du cilostazol chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. <Médicament contenant du cilostazol> ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

### Allaitement

Des études chez l'animal ont mis en évidence le passage du cilostazol dans le lait maternel. Chez l'homme, il n'existe pas de données concernant l'excrétion du cilostazol dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En conséquence, l'utilisation de <Médicament contenant du cilostazol> au cours de l'allaitement n'est pas recommandé.

### Fertilité

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet du cilostazol sur la fertilité.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le cilostazol pouvant entraîner des vertiges, les patients doivent être mis en garde quant à l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques étaient les céphalées (> 30 %), la diarrhée et les selles anormales (>15 % chacun). Ces réactions étaient généralement d'intensité légère à modérée et ont parfois pu être atténuées par diminution de la posologie.

Les effets indésirables décrits au cours des études cliniques et au cours de la période post-AMM sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les fréquences correspondent à :

Très fréquent	( $\geq 1/10$ )
Fréquent	( $\geq 1/100$ , < 1/10)
Peu fréquent	( $\geq 1/1000$ , < 1/100)
Rare	( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1000)
Très rare	( $\leq 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

La fréquence des réactions observées au cours de la période post-AMM est considérée comme inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent :	ecchymoses
	Peu fréquent :	anémie
	Rare :	allongement du temps de saignement, thrombocytémie
	Fréquence indéterminée :	tendance au saignement, thrombocytopénie, granulocytopénie,

		agranulocytose, leucopénie, pancytopénie, anémie aplasique.
Affections du système immunitaire	Peu fréquent :	réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent :	œdème (périphérique, de la face), anorexie
	Peu fréquent :	hyperglycémie, diabète
Affections psychiatriques	Peu fréquent:	anxiété
Affections du système nerveux	Très fréquent :	céphalées
	Fréquent :	vertiges
	Peu fréquent :	insomnies, rêves anormaux
	Fréquence indéterminée :	parésie, hypoesthésie
Affections oculaires	Fréquence indéterminée :	conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquence indéterminée :	acouphènes
Affections cardiaques	Fréquent :	palpitations, tachycardie, angor, arythmies, extrasystoles ventriculaires
	Peu fréquent :	infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire, syncope
Affections vasculaires	Peu fréquent :	hémorragie oculaire, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie non spécifiée, hypotension orthostatique
	Fréquence indéterminée :	bouffées de chaleur, hypertension, hypotension, hémorragie cérébrale, hémorragie pulmonaire, hémorragie musculaire, hémorragie respiratoire, hémorragie du tissu sous-cutané

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Peu fréquent : Fréquence indéterminée :	rhinite, pharyngite dyspnée, pneumonie, toux pneumonie interstitielle
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : Fréquent : Peu fréquent :	diarrhée, selles anormales nausées et vomissements, dyspepsie, flatulences, douleur à l'abdomen gastrite
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée :	hépatite, anomalie de la fonction hépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Fréquence indéterminée :	rash, prurit eczéma, éruptions cutanées, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent :	myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Rare : Fréquence indéterminée :	insuffisance rénale, fonction rénale anormale hématurie, pollakiurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Peu fréquent : Fréquence indéterminée :	douleur thoracique, asthénie frissons, malaise pyrexie, douleurs
Investigations	Fréquence indéterminée :	élévation de l'uricémie, augmentation de l'urée sanguine, élévation de la créatinine sanguine.

Une augmentation de la fréquence des palpitations et des œdèmes périphériques a été observée lors de la co-administration de cilostazol avec d'autres vasodilatateurs induisant une tachycardie réflexe, comme par exemple les inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine.

Le seul effet indésirable provoquant l'arrêt du traitement chez  $\geq 3$  % des patients traités avec le cilostazol était la survenue de céphalées. Les autres causes fréquentes d'arrêt du traitement comprenaient les palpitations et la diarrhée (1,1 % dans les deux cas).

L'administration de cilostazol seul est en soi susceptible d'augmenter le risque de saignement et ce risque peut être majoré par la co-administration d'autres agents ayant ce potentiel.

Le risque de saignement intraoculaire peut être plus important chez les patients diabétiques. Une augmentation de la fréquence des diarrhées et des palpitations a été décrite chez les patients âgés de plus de 70 ans.

#### **4.9 Surdosage**

Les données concernant un surdosage aigu chez l'homme sont limitées. Les premiers signes et symptômes peuvent inclure des céphalées sévères, une diarrhée, une tachycardie et éventuellement des arythmies cardiaques.

Les patients devront être placés en observation et bénéficier d'un traitement assurant le maintien des fonctions vitales. Une vidange de l'estomac sera effectuée soit par vomissements provoqués, soit par lavage gastrique, selon les cas.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antithrombotiques, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue.

Code ATC : B01AC

Les données de neuf études contrôlées *versus* placebo (au cours desquelles 1634 patients ont été exposés au cilostazol) ont mis en évidence une amélioration de la capacité de marche, telle qu'évaluée par la variation de la distance de claudication absolue (DCA ou distance de marche maximale) et de la distance de claudication initiale (DCI ou distance de marche sans douleur), mesurées sur tapis roulant. Après 24 semaines de traitement avec le cilostazol à la dose de 100 mg deux fois par jour, l'augmentation des DCA moyennes était comprise entre 60,4 et 129,1 mètres, alors que la DCI moyenne avait augmenté de 47,3 à 93,6 mètres.

Une méta-analyse des différences moyennes pondérées décrites au cours des neuf études a montré une amélioration significative absolue globale de 42 mètres de la distance de marche maximale (DCA) avec le cilostazol à la dose de 100 mg deux fois par jour par rapport à l'amélioration observée avec le placebo, correspondant à une amélioration relative de 100 % par rapport au placebo. Cet effet semble plus faible chez les patients diabétiques que chez les non-diabétiques.

Les effets vasodilatateurs du cilostazol ont été mis en évidence au cours d'études effectuées chez l'animal et d'études chez l'homme incluant un petit nombre de sujets mesurant le débit sanguin tibio-tarsien par pléthysmographie à jauge de contrainte. Le cilostazol inhibe également la prolifération des cellules musculaires lisses chez le rat et celle *in vitro* des cellules musculaires lisses chez l'homme. Il entrave également la réaction de libération plaquettaire du facteur de croissance dérivé des plaquettes et du PF-4 issu de plaquettes humaines.

Des études effectuées chez l'animal et chez l'homme (*in vivo* et *ex vivo*) ont montré que le cilostazol entraîne une inhibition réversible de l'agrégation plaquettaire. L'inhibition est observée sur une gamme d'agents agrégants (incluant la contrainte de cisaillement, l'acide arachidonique, le collagène, l'ADP et l'adrénaline) ; chez l'homme l'inhibition dure jusqu'à 12 heures. Une fois l'administration du cilostazol interrompue, le retour à une agrégation normale est observé dans les 48 à 96 heures, sans phénomène de rebond à type d'hyperagrégabilité. Les effets sur les lipides plasmatiques circulants ont été étudiés chez les patients traités par <Médicament contenant du cilostazol>. Après 12 semaines, <Médicament contenant du cilostazol> administré à raison de 100 mg deux fois par jour a réduit les

triglycérides de 0,33 mmol/l (15 %) et a augmenté le cholestérol HDL de 0,10 mmol/l (10 %) par rapport au placebo.

Une étude contrôlée de phase IV, randomisée, en double-aveugle *versus* placebo visant à déterminer les effets à long terme du cilostazol, avec pour critères d'évaluation principaux la mortalité et la tolérance, a été menée sur un total de 1 439 patients atteints de claudication intermittente et sans insuffisance cardiaque. Les sujets ont reçu soit le cilostazol, soit le placebo pendant une période allant jusqu'à trois ans. Concernant la mortalité, les taux de mortalité Kaplan Meier à 36 mois chez les patients traités pendant 18 mois (médiane) étaient de 5,6 % (IC de 95 % allant de 2,8 à 8,4 %) dans le groupe cilostazol et de 6,8 % (IC de 95 % allant de 1,9 à 11,5 %) dans le groupe placebo. Le traitement au long court avec le cilostazol n'a pas montré de problèmes de tolérance.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Suite à l'administration de doses répétées de cilostazol 100 mg deux fois par jour chez des patients présentant une maladie vasculaire périphérique, l'état d'équilibre a été atteint en l'espace de 4 jours.

Les  $C_{\max}$  du cilostazol et de ses principaux métabolites circulants montrent une augmentation moins que proportionnelle à l'augmentation de la dose. Cependant, l'ASC du cilostazol et de ses métabolites augmente de façon quasi-proportionnelle à la dose.

La demi-vie d'élimination apparente du cilostazol est de 10,5 heures. Les deux principaux métabolites sont le déshydro-cilostazol et le 4'-trans-hydroxy-cilostazol, tous deux présentant des demi-vies apparentes similaires. Le métabolite déshydro a un pouvoir antiagrégant plaquettaire 4 à 7 fois plus important que le cilostazol. Le métabolite 4'-trans-hydroxy est cinq fois moins actif que le cilostazol. Les concentrations plasmatiques (calculées à partir de l'ASC) des métabolites déshydro et 4'-trans-hydroxy correspondent à environ 41 % et 12 % de celles du cilostazol.

L'élimination du cilostazol s'effectue principalement par voie métabolique, puis on observe une excrétion ultérieure de ses métabolites dans les urines. Les principales isoenzymes impliquées dans le métabolisme du cilostazol sont le cytochrome P-450 CYP3A4, dans une moindre mesure le CYP2C19 et dans une mesure encore moindre le CYP1A2.

L'élimination se fait principalement par voie urinaire (74 %), le reste étant éliminé dans les selles. Aucune quantité mesurable de cilostazol sous forme inchangée n'est excrétée dans les urines et moins de 2 % de la dose est excrétée sous la forme du métabolite déshydro. Approximativement 30 % de la dose est excrétée dans les urines sous la forme du métabolite 4'-trans-hydroxy. Le reste est excrété sous forme de métabolites, aucun desquels ne représentant plus de 5 % du total excrété.

Le cilostazol est lié aux protéines plasmatiques à 95-98 %, principalement à l'albumine. Les taux de fixation aux protéines des métabolites déshydro et 4'-trans-hydroxy sont respectivement de 97,4 % et 66 %.

Il n'existe aucun argument suggérant que le cilostazol agit comme un inducteur des enzymes microsomaux hépatiques.

La pharmacocinétique du cilostazol et de ses métabolites n'était significativement modifiée avec l'âge ou le sexe chez des sujets sains âgés de 50 à 80 ans.

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère, la fraction libre du cilostazol a augmenté de 27 % et les valeurs respectives des  $C_{\max}$  et de l'ASC ont diminué de 29 % et 39 % par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Les valeurs des  $C_{\max}$  et de l'ASC du métabolite déshydro ont respectivement diminué de 41 % et 47 % chez les insuffisants rénaux sévères comparativement aux sujets à fonction rénale normale. Les valeurs des  $C_{\max}$  et de l'ASC du 4'-trans-hydroxy-cilostazol ont respectivement augmenté de 173 % et 209 % chez les insuffisants rénaux

sévères. Le médicament ne doit en aucun cas être prescrit à des patients présentant une clairance de la créatinine < 25 ml/min (voir rubrique 4.3).

Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Le cilostazol étant largement métabolisé par les enzymes hépatiques, il ne doit en aucun cas être prescrit chez ce type de patients (voir rubrique 4.3).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le cilostazol ainsi que plusieurs de ses métabolites sont des inhibiteurs de la phosphodiesterase III, lesquels entravent la dégradation de l'AMP cyclique ce qui se traduit par une augmentation de l'AMPc dans divers tissus, incluant les plaquettes et les vaisseaux sanguins. Comme c'est le cas avec d'autres inotropes positifs et substances vasodilatatrices, le cilostazol produit des lésions cardiovasculaires chez le chien. De telles lésions n'ont été observées ni chez le rat, ni chez le singe et sont considérées comme spécifiques de l'espèce. L'étude du QTc chez le chien et le singe a montré une absence d'allongement après administration du cilostazol ou de ses métabolites.

Les études de mutagenèse se sont révélées négatives en termes de mutation des gènes bactériens, de réparation de l'ADN bactérien, de mutation des gènes de cellules de mammifères et d'aberrations chromosomiques *in vivo* sur des cellules de moelle osseuse murines. Les tests *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamster chinois ont montré que le cilostazol induisait une augmentation faible mais significative de la fréquence des aberrations chromosomiques. Aucune néoplasie inhabituelle n'a été décrite au cours des études de carcinogenèse sur deux ans menées chez le rat avec des doses orales (étude alimentaire) allant jusqu'à 500 mg/kg/jour et avec des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour chez la souris.

L'administration chez le rat durant la gestation a entraîné une diminution du poids fœtal. Une augmentation des anomalies fœtales externes, viscérales et squelettiques à fortes doses a en outre été observée. A des doses moins élevées, des retards d'ossification ont été décrits. Une exposition en phase tardive de la gestation a entraîné une augmentation de la fréquence de la mortalité et une diminution des poids de naissance. Une augmentation de la fréquence des retards d'ossification du sternum a été observée chez le lapin.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, carmellose calcique, hypromellose et stéarate de magnésium.

[À compléter au niveau national]

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

[À compléter au niveau national]

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

[À compléter au niveau national]

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce produit ne requiert aucune condition particulière de conservation.

[À compléter au niveau national]

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîtes contenant 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 et 168 comprimés et conditionnements hospitaliers de 70 (5x14) comprimés sous plaquettes thermoformées [PVC/Alu].

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

[À compléter au niveau national]

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[À compléter au niveau national]

[Voir Annexe I - à compléter au niveau national]

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[À compléter au niveau national]

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

[À compléter au niveau national]

## **ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Médicament contenant du cilostazol (voir Annexe I), comprimés de 50 mg  
Médicament contenant du cilostazol (voir Annexe I), comprimés de 100 mg

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Cilostazol

### 2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé contient 50 mg de cilostazol  
Un comprimé contient 100 mg de cilostazol

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

[À compléter au niveau national]

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

[À compléter au niveau national]

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉES OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[À compléter au niveau national]

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[À compléter au niveau national]

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

[À compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

<Médicament contenant du cilostazol> 50 mg

<Médicament contenant du cilostazol> 100 mg

[À compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**Plaquettes thermoformées**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Médicament contenant du cilostazol (voir Annexe I), comprimés de 50 mg  
Médicament contenant du cilostazol (voir Annexe I), comprimés de 100 mg

[Voir Annexe I- à compléter au niveau national]

Cilostazol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[À compléter au niveau national]

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**Médicament contenant du cilostazol (voir Annexe I), comprimés de 50 mg**

**Médicament contenant du cilostazol (voir Annexe I), comprimés de 100 mg**

**Cilostazol**

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

Cilostazol

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que <Médicament contenant du cilostazol> et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <Médicament contenant du cilostazol>
3. Comment prendre <Médicament contenant du cilostazol>
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver <Médicament contenant du cilostazol>
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce que <Médicament contenant du cilostazol> et dans quel cas est-il utilisé ?**

<Médicament contenant du cilostazol> appartient à une famille de médicaments appelés « inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 3 ».

Les actions de ce médicament sont multiples : il dilate notamment certains vaisseaux sanguins et diminue l'activité de coagulation (aggrégation) des cellules sanguines appelées « plaquettes » à l'intérieur de vos vaisseaux.

<Médicament contenant du cilostazol> vous a été prescrit afin de traiter chez vous une « claudication intermittente ». La claudication intermittente est une douleur à type de crampe ressentie dans les jambes lors de la marche due à une irrigation sanguine insuffisante des jambes. <Médicament contenant du cilostazol> peut augmenter la distance de marche sans douleur, car il améliore la circulation sanguine dans vos jambes. Le cilostazol est recommandé uniquement chez les patients chez qui une modification du style de vie (comme l'arrêt du tabac et la pratique d'exercices physiques) et la mise en place d'autres interventions appropriées n'ont pas réussi à améliorer de manière satisfaisante les symptômes de claudication intermittente. Il est important de poursuivre les modifications de votre style de vie adoptées tout au long de votre traitement par cilostazol.

### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <Médicament contenant du cilostazol> ?**

#### **Ne prenez jamais <Médicament contenant du cilostazol> :**

- si vous êtes allergique au cilostazol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque.

- si vous souffrez d'une douleur persistante dans la poitrine au repos ou si vous avez eu une crise cardiaque ou une quelconque chirurgie du cœur au cours des six derniers mois.
- s'il vous arrive d'avoir ou si vous avez déjà eu des pertes de connaissance (absences) dont l'origine est due à une maladie cardiaque ou si vous souffrez d'un quelconque autre trouble sévère du rythme cardiaque.
- si vous êtes atteint d'une des pathologies suivantes, lesquelles sont susceptible d'augmenter le risque de saignements ou d'ecchymoses :
  - ulcère(s) actif(s) de l'estomac
  - accident vasculaire cérébral (AVC) survenu au cours des six derniers mois
  - troubles oculaires dus à un diabète
  - tension artérielle mal contrôlée
  - prise à la fois d'acide acétylsalicylique (aspirine) et de clopidogrel ou toute autre combinaison de deux médicaments ou plus pouvant augmenter le risque de saignements [vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute]
- si vous êtes atteint d'une maladie grave du rein ou d'une maladie grave ou modérée du foie
- en cas de grossesse.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre <Médicament contenant du cilostazol> :

- si vous souffrez d'une maladie cardiaque grave ou d'un quelconque trouble du rythme cardiaque.
- vous avez des troubles de la tension artérielle.

Au cours d'un traitement par <Médicament contenant du cilostazol> :

- si vous devez subir une intervention chirurgicale, même chez le dentiste (ex. extraction d'une dent), informez votre médecin ou votre dentiste que vous prenez <Médicament contenant du cilostazol> ;
- si vous remarquez que vous saignez ou avez des bleus facilement, arrêtez la prise de <Médicament contenant du cilostazol> et adressez-vous à votre médecin.

### **Autres médicaments et <Médicament contenant du cilostazol>**

Avant de débuter votre traitement par <Médicament contenant du cilostazol>, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Vous devez en particulier informer votre médecin si vous prenez des médicaments habituellement indiqués dans le traitement des douleurs et/ou des inflammations musculaires ou articulaires ou si vous prenez des médicaments qui diminuent la coagulation sanguine, comme :

- l'acide acétylsalicylique (aspirine)
- le clopidogrel
- les traitements anticoagulants (ex. warfarine, dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou héparines de bas poids moléculaire).

Si tel est le cas, votre médecin pourra décider d'effectuer des analyses sanguines régulières tout au long de votre traitement par <Médicament contenant du cilostazol>.

Certains médicaments peuvent avoir un effet sur l'action de <Médicament contenant du cilostazol> lorsqu'ils sont pris ensemble. Ils peuvent soit majorer les effets indésirables de <Médicament contenant du cilostazol>, soit le rendre moins efficace. De même, <Médicament contenant du cilostazol> peut interagir sur les autres médicaments que vous prenez. Avant de prendre <Médicament contenant du cilostazol>, veuillez signaler à votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- érythromycine, clarithromycine ou rifampicine (antibiotiques)
- kétoconazole (indiqué dans le traitement des infections fongiques)
- oméprazole (indiqué dans le traitement d'un excès d'acidité dans l'estomac)
- diltiazem (indiqué dans le traitement de l'hypertension ou des douleurs dans la poitrine)
- cisapride (indiqué dans le traitement des troubles gastriques)

- lovastatine, simvastatine ou atorvastatine (indiqué pour abaisser un taux élevé de cholestérol sanguin)
- halofantrine (indiqué dans le traitement du paludisme)
- pimozide (indiqué dans le traitement des maladies mentales)
- dérivés de l'ergot (indiqués dans le traitement de la migraine, ex. ergotamine, dihydroergotamine)
- carbamazépine ou phénytoïne (indiqués dans le traitement des convulsions)
- millepertuis (remède de phytothérapie)

Si vous avez le moindre doute quant aux médicaments que vous prenez, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Avant de prendre <Médicament contenant du cilostazol>, veuillez informer votre médecin si vous prenez des médicaments visant à traiter une hypertension artérielle, car <Médicament contenant du cilostazol> peut également faire chuter la tension artérielle. Une chute trop importante de la tension artérielle peut entraîner une accélération du rythme cardiaque. Ces médicaments incluent :

- les diurétiques (ex. hydrochlorothiazide, furosémide)
- les inhibiteurs du canal calcique (ex. vérapamil, amlodipine)
- les inhibiteurs de l'ECA (ex. captopril, lisinopril)
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ex. valsartan, candésartan)
- les bêta-bloquants (ex. labétalol, carvédilol).

Il est possible que la prise d'un tel traitement avec <Médicament contenant du cilostazol> soit tout à fait indiquée dans votre cas. Seul votre médecin est à même d'en décider.

#### **<Médicament contenant du cilostazol> avec des aliments et des boissons**

Il convient de prendre les comprimés de <Médicament contenant du cilostazol> 30 minutes avant le petit-déjeuner et le repas du soir.

Prendre les comprimés avec un grand verre d'eau.

#### **Grossesse et allaitement**

<Médicament contenant du cilostazol> **NE DOIT PAS** être utilisé pendant la grossesse.

<Médicament contenant du cilostazol> **N'EST PAS RECOMMANDÉ** si vous allaitez votre enfant.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

La prise de <Médicament contenant du cilostazol> peut provoquer des vertiges. Si vous avez la tête qui tourne après avoir pris les comprimés de <Médicament contenant du cilostazol>, **NE CONDUISEZ PAS**, évitez d'utiliser des outils et des machines et demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

### **3. Comment prendre le <médicament contenant du cilostazol>**

- Veuillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.
- La dose recommandée de <Médicament contenant du cilostazol> est de deux comprimés de 50 mg deux fois par jour (matin et soir). Cette dose n'a pas besoin d'être modifiée chez la personne âgée. Toutefois, il est possible que votre médecin décide de recourir à une dose plus faible si vous prenez d'autres médicaments susceptibles d'avoir un effet sur l'action de <Médicament contenant du cilostazol>.
- La dose recommandée est d'un comprimé de 100 mg deux fois par jour (matin et soir). Cette dose n'a pas besoin d'être modifiée chez la personne âgée. Toutefois, il est possible que votre

médecin décide de recourir à une dose plus faible si vous prenez d'autres médicaments susceptibles d'avoir un effet sur l'action de <Médicament contenant du cilostazol>.

- <Médicament contenant du cilostazol> doit être pris 30 minutes avant le petit-déjeuner et le repas du soir avec un grand verre d'eau.

Les premiers effets positifs du traitement par <Médicament contenant du cilostazol> sont généralement ressentis au bout de 4 à 12 semaines. Votre médecin vérifiera les effets de votre traitement au bout de 3 mois et pourra décider d'interrompre le traitement si celui-ci n'a pas donné de résultats suffisamment efficaces.

#### **Utilisation chez les enfants**

<Médicament contenant du cilostazol> ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

#### **Si vous avez pris plus de <Médicament contenant du cilostazol> que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de <Médicament contenant du cilostazol> que vous n'auriez dû, il est possible que vous ressentiez certains signes et symptômes tels que des maux de tête sévères, une diarrhée, une chute de la tension artérielle et des irrégularités du rythme cardiaque.

**Si vous avez pris plus de comprimés que le nombre qui vous a été prescrit, consultez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche. Pensez à prendre la boîte de comprimés avec vous afin que l'on sache quel médicament vous avez pris.**

#### **Si vous oubliez de prendre <Médicament contenant du cilostazol>**

Si vous avez oublié de prendre un de vos comprimés, il n'y a aucune raison de s'inquiéter, attendez le moment de votre prochaine dose et poursuivez votre traitement comme d'habitude. **NE PRENEZ PAS** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre <Médicament contenant du cilostazol>**

Si vous arrêtez de prendre <Médicament contenant du cilostazol>, la douleur au niveau de vos jambes peut revenir ou s'intensifier. Par conséquent, n'arrêtez votre traitement par <Médicament contenant du cilostazol> uniquement si vous ressentez des effets indésirables qui nécessitent un avis médical urgent ([voir rubrique 4](#)) ou sur ordre de votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**L'apparition de l'un des effets indésirables suivants peut nécessiter la mise en place de soins médicaux urgents. Dans ce cas, arrêtez votre traitement par <Médicament contenant du cilostazol> et consultez immédiatement un médecin ou rendez vous à l'hôpital le plus proche :**

- accident vasculaire cérébral (AVC)
- crise cardiaque
- troubles cardiaques pouvant entraîner un essoufflement ou un gonflement des chevilles
- irrégularités du rythme cardiaque (nouvelles ou aggravées)
- saignement important
- ecchymoses (bleus) apparaissant facilement
- maladie grave accompagnée de cloques sur la peau, la bouche, les yeux ou les organes génitaux
- coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux due à un problème au foie ou à des troubles du sang (jaunisse)

Si vous avez de la fièvre ou mal à la gorge, informez-en immédiatement votre médecin. Celui-ci pourra procéder à des analyses de sang et décider de la marche à suivre.

**Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de <Médicament contenant du cilostazol>. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin au plus vite :**

**Effets indésirables très fréquents** (concernent plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête
- selles anormales
- diarrhée

**Effets indésirables fréquents** (concernent moins d'1 personne sur 10, mais plus d'1 personne sur 100)

- accélération du rythme cardiaque
- palpitations
- douleur dans la poitrine
- vertiges
- mal de gorge
- rhinite (écoulement nasal)
- douleurs abdominales
- troubles abdominaux (indigestion)
- nausées ou vomissements
- perte d'appétit (anorexie)
- éructations ou flatulences (gaz) excessives
- gonflement des chevilles, des pieds ou du visage
- éruptions cutanées ou changements de l'apparence de la peau
- démangeaisons
- saignements apparaissant sur certaines zones de la peau
- faiblesse générale

**Effets indésirables peu fréquents** (concernent moins d'1 personne sur 100, mais plus d'1 personne sur 1000)

- crise cardiaque
- irrégularités du rythme cardiaque (nouvelles ou aggravées)
- troubles cardiaques pouvant entraîner un essoufflement ou un gonflement des chevilles
- pneumonie
- toux
- frissons
- saignement inattendu
- tendance au saignement (par exemple de l'estomac, des yeux ou des muscles, saignements de nez, présence de sang dans la salive ou dans les urines)
- baisse du nombre de globules rouges
- vertiges au passage en position debout
- évanouissements
- anxiété
- troubles du sommeil
- rêves anormaux
- réaction allergique
- douleurs
- diabète et augmentation du taux de sucre dans le sang
- mal à l'estomac (gastrite)
- malaise

Un risque accru de saignements oculaires est possible chez les personnes diabétiques.

**Effets indésirables rares** (concernent moins d'1 personne sur 1000, mais plus d'1 personne sur 10 000)

- tendance à saigner plus longtemps que d'habitude
- augmentation du nombre de plaquettes sanguines

- troubles rénaux

**Les effets indésirables suivant ont également été rapportés au cours de l'utilisation de <Médicament contenant du cilostazol> mais leur fréquence n'est pas connue :**

- troubles de la tension artérielle
- baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes
- difficultés à respirer
- difficultés à se déplacer
- fièvre
- bouffées de chaleur
- eczéma et autres éruptions cutanées
- baisse de la sensation au niveau de la peau
- écoulement oculaire ou yeux collés (conjonctivite)
- sifflement dans les oreilles (acouphènes)
- troubles du foie, y compris hépatite
- modifications des urines

**Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.**

## 5. Comment conserver le médicament contenant du cilostazol

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

[À compléter au niveau national]

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

**Ce que contient <Médicament contenant du cilostazol>**

- La substance active est le cilostazol. Un comprimé contient 50 mg de cilostazol.
- La substance active est le cilostazol. Un comprimé contient 100 mg de cilostazol.
- Les autres composants sont : amidon de maïs, cellulose microcristalline, carmellose calcique, hypromellose et stéarate de magnésium.

[À compléter au niveau national]

**Qu'est-ce que <Médicament contenant du cilostazol> et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous la forme de comprimés de 50 mg ronds et plats, de couleur blanche et portant l'inscription « OG31 » sur une face.

Ce médicament se présente sous la forme de comprimés de 100 mg ronds et plats, de couleur blanche et portant l'inscription « OG30 » sur une face.

Ce médicament est disponible en boîtes de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 ou 168 comprimés, ainsi qu'en boîtes de 70 comprimés (5x14) réservées à l'usage hospitalier.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

[À compléter au niveau national]

**Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

[À compléter au niveau national]

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

**Ce médicament est autorisé dans les États membres de l’EEE sous les noms suivants :**

France	< Médicament contenant du cilostazol > 50 mg comprimé
Allemagne	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 50 mg Tabletten
Italie	< Medicinale contenente cilostazolo > 50 mg compresse
Espagne	< Medicamento que contiene cilostazol > 50 mg comprimidos
Suède	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 50 mg tablett
Royaume-Uni	< Cilostazol-containing medicinal product > 50 mg tablets
France	< Médicament contenant du cilostazol > 100 mg comprimé
Allemagne	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 100 mg Tabletten
Italie	< Medicinale contenente cilostazolo > 100 mg compresse
Espagne	< Medicamento que contiene cilostazol > 100 mg comprimidos
Suède	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 100 mg tablett
Royaume-Uni	< Cilostazol-containing medicinal product > 100 mg tablets

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

[À compléter au niveau national]