

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cilosztazol tartalmú gyógyszer (lásd I. melléklet) 50 mg tabletta.

Cilosztazol tartalmú gyógyszer (lásd I. melléklet) 100 mg tabletta.

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg cilosztazol tablettánként.

100 mg cilosztazol tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

[A tagállam tölti ki]

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Fehér, kerek, lapos felületű tabletta, egyik oldalon „OG31” benyomattal.

Fehér, kerek, lapos felületű tabletta, egyik oldalon „OG30” benyomattal.

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A <Cilosztazol tartalmú gyógyszer> claudicatio intermittens esetén a maximális és fájdalommentes járástávolság növelésére szolgál olyan betegeknek, akiknél nyugalomban nem jelentkezik fájdalom, illetve nincs igazolt perifériás szöveti necrosis (Fontaine II. stádiumban lévő perifériás artériás betegség).

A <Cilosztazol tartalmú gyógyszer> másodvonalbeli kezelésre alkalmazható olyan betegeknek, akiknél az életmódváltás (így a dohányzás abbahagyása és a [felügyelt] testedzési programok) és más megfelelő beavatkozások nem javították elegendő mértékben a claudicatio intermittens tüneteit.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A cilosztazol javasolt adagja naponta kétszer 100 mg. A cilosztazolt a reggeli és az esti étkezés előtt 30 perccel kell bevenni. A cilosztazol étellel való bevétele igazoltan megnövelte a cilosztazol maximális plazmakoncentrációját (C_{max}), ami a mellékhatások gyakoriságának növekedésével járhat.

A cilosztazol-kezelést a claudicatio intermittens ellátásában jártas orvosok kezdhetik el (lásd 4.4 pont).

Az orvosnak 3 hónapos kezelés után újra kell értékelnie a beteget, szem előtt tartva azt, hogy ha a hatás nem megfelelő vagy a tünetek nem javulnak, akkor a cilosztazolt le kell állítani.

A cilosztazol-kezelést kapó betegeknek folytatniuk kell az életmód-változtatást (a dohányzásról való leszokás és testmozgás) és a gyógyszeres kezelések (pl. vérzsírszint-csökkentő és thrombocytáaggregáció-

gátló kezelés) a cardiovascularis események kockázatának csökkentése érdekében. A cilosztazol nem helyettesíti ezeket a kezeléseket.

Az adag naponta kétszer 50 mg-ra csökkentése javasolt azoknál a betegeknél, akik a CYP3A4 enzimet erősen gátló gyógyszereket, pl. makrolideket, azol típusú gombaellenes szereket, proteázgátlókat vagy a CYP2C19 enzimet jelentősen gátló gyógyszereket, például omeprazolt szednek (lásd 4.4. és 4.5 pont).

Idős betegek

Idős betegeknél nincsenek az adagolásra vonatkozó különleges előírások.

Gyermekek

A cilosztazol tartalmú gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták.

Vesekárosodás

Az adag módosítása nem szükséges > 25 ml/perc kreatinin-clearance esetén. A cilosztazol ellenjavallt ≤ 25 ml/perc kreatinin-clearance esetén.

Májkárosodás

Enyhe májbetegségben szenvedő betegeknél az adagolást nem szükséges módosítani. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok. Mivel a cilosztazol nagyrészt májenzimek metabolizálják, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára ellenjavallt.

4.3 Ellenjavallatok

- Ismert túlérzékenység a cilosztazollal vagy a készítmény bármely segédanyagával szemben
- Súlyos vesekárosodás: ≤ 25 ml/perc kreatinin-clearance
- Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás
- Pangásos szívelégtelenség
- Terhesség
- Ismert vérzési hajlammal rendelkező betegek (pl. aktív pepticus fekély, nemrégiben [hat hónapon belül] előfordult vérzéses stroke, proliferatív diabeteses retinopathia, nem megfelelően kontrollált hypertonia)
- Olyan betegek, akiknek kórtörténetében kezelt vagy nem megfelelően kezelt kamrai tachycardia, kamrafibrilláció vagy multifocalis kamrai ectopiák szerepelnek, illetve a QTc szakasz megnyúlása esetén
- Olyan betegek, akiknek kórtörténetében súlyos tachyarrhythmia szerepel
- Olyan betegek, akik egyidejűleg kettő vagy több további thrombocytaaggregáció-gátló vagy vérálvadásgátló készítményt (pl. acetil-szalicilsav, klopidozgrél, heparin, warfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroxaban vagy apixaban) kapnak
- Instabil angina pectorisban szenvedő betegek, az elmúlt 6 hónapban bekövetezett myocardialis infarctus vagy az elmúlt 6 hónapban elvégzett szívkoszorúér műtét.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A cilosztazol-kezelés megfelelőségét az egyéb kezelési lehetőségekkel (pl. a revascularizációval) együtt alaposan mérlegelni kell.

Hatásmechanizmusából fakadóan a cilosztazol tachycardiát, palpitatiót, tachyarrhythmia és/vagy hypotoniát válthat ki. A cilosztazollal összefüggő szívfrekvencia-növekedés körülbelül 5-7 bpm; kockázatnak kitett betegeknél ez angina pectorist válthat ki.

Azokat a betegeket, akiknél fokozott a megnövekedett szívfrekvencia miatti súlyos cardialis nemkívánatos események kockázata (pl. stabil coronaria betegségben szenvedők) szorosan monitorozni kell a cilosztazol kezelés alatt, illetve a cilosztazol alkalmazása ellenjavallt instabil angina pectorisban szenvedő betegeknél, az elmúlt 6 hónapban bekövetkezett myocardialis infarctus/coronaria műtét vagy kórtörténetben szereplő súlyos tachyarrhythmiák esetén (lásd 4.3 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha a cilosztazolt olyan betegeknek írják fel, akiknél pitvari vagy kamrai ectopia, valamint pitvarremegés vagy pitvarlebegés fordul elő.

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a terápia ideje alatt jelezzenek minden olyan epizódot, amikor vérzés fordult elő vagy könnyen alakult ki véraláfutás. Retinavérzés esetén a cilosztazol alkalmazását le kell állítani. A vérzés kockázatával kapcsolatos további információkat lásd a 4.3 és a 4.5 pontban.

A cilosztazol thrombocytaaggregáció-gátló hatása miatt műtét (így kisebb invazív beavatkozások pl. foghúzás) esetén fokozódhat a vérzés kockázata. Ha a beteg elektív sebészeti beavatkozáson esik át és thrombocytaaggregáció-gátlás nem szükséges, akkor a cilosztazol alkalmazását 5 nappal a műtét előtt le kell állítani.

Ritka, illetve nagyon ritka esetekben beszámoltak hematológiai rendellenességekről, így thrombocytopenia, leucopenia, agranulocytosis, pancytopenia és aplasticus anaemia előfordulásáról (lásd 4.8 pont). Ez a betegek többségénél helyreállt a cilosztazol abbahagyása után. Egyes esetekben azonban a pancytopenia és az aplasticus anaemia halálos kimenetelű volt.

A vérzéses epizódok és a könnyen kialakuló véraláfutások jelentése mellett a betegeket arra is figyelmeztetni kell, hogy azonnal számoljanak be minden olyan jelről (pl. láz és torokfájás), ami vér dyscrasia korai kialakulására utalhat. Fertőzés gyanúja vagy a vér dyscrasia egyéb klinikai jele esetén teljes vérképvizsgálatot kell végezni. A cilosztazol alkalmazását azonnal abba kell hagyni hematológiai rendellenességek klinikai vagy laboratóriumi igazolása esetén.

Olyan betegeknél, akik erős CYP3A4 vagy CYP2C19 inhibitorokat kapnak, a cilosztazol plazmaszintje megemelkedett. Ilyen esetekben a naponta kétszer 50 mg cilosztazol dózis javasolt (lásd a 4.5 pont).

Óvatosság szükséges, amikor a cilosztazolt más potenciálisan vérnyomáscsökkentő hatású szerrel együtt alkalmazzák, mert ilyenkor fennáll az additív vérnyomáscsökkentő hatás és reflex tachycardia lehetősége. Lásd még 4.8 pont.

Óvatosan kell eljárni a cilosztazol és más thrombocytaaggregáció-gátló szer egyidejű alkalmazásakor. Lásd 4.5 pont.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Thrombocytaaggregáció-gátlók

A cilosztazol thrombocytaaggregáció-gátló hatással rendelkező PDE III inhibitor. Egy egészséges alanyokkal végzett klinikai vizsgálatban az öt napon át, naponta kétszer 150 mg adagban alkalmazott cilosztazol nem nyújtotta meg a vérzési időt.

Acetil-szalicilsav (ASA)

ASA és cilosztazol rövid távú (≤ 4 nap) egyidejű alkalmazása az ADP által kiváltott *ex vivo* thrombocytaaggregáció gátlásának 23-25%-os növekedését okozta az önmagában alkalmazott ASA-hoz képest.

A placebót és ekvivalens dózisú ASA-t szedő betegekhez képest a cilosztazolt és ASA-t szedő betegeknél nem volt megfigyelhető a vérzéses mellékhatások gyakoriságának növekedésére utaló trend.

Klopidogréll és más thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek

Cilosztazol és klopidogréll egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a thrombocytaszámot, a prothrombin időt (PI), illetve az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTI). A vizsgálatban résztvevő valamennyi egészséges alany vérzési ideje megnőtt az önmagában alkalmazott klopidogréll hatására, és a cilosztazol egyidejű alkalmazása nem eredményezett jelentős additív hatást a vérzési idő tekintetében. Óvatosság szükséges, ha a cilosztazolt thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák. Mérlegelni kell a vérzési idő rendszeres időközönkénti monitorozását. A cilosztazol-kezelés ellenjavallt azon betegeknél, akik kettő vagy több további thrombocytaaggregáció-gátló/véralvadásgátló készítményt kapnak (lásd 4.3 pont).

Nagyobb gyakorisággal figyeltek meg vérzéseket klopidogréll, ASA és cilosztazol egyidejű alkalmazása esetén a CASTLE vizsgálatban.

Orális antikoagulánsok, pl. warfarin

Egy egyszeri dózissal végzett klinikai vizsgálatban nem figyelték meg a warfarin metabolizmusának gátlását, illetve a véralvárási paraméterekre (PI, aPTI, vérzési idő) gyakorolt hatást. Azonban óvatosság javasolt a cilosztazolt és bármely véralvadásgátlót együttesen szedő betegeknél, és a vérzés esélyének csökkentése érdekében gyakori monitorozás szükséges.

A cilosztazol-kezelés ellenjavallt azon betegeknél, akik kettő vagy több további thrombocytaaggregáció-gátló/véralvadásgátló készítményt kapnak (lásd 4.3 pont).

Citokróm P-450 (CYP) enziminhibitorok

A cilosztazolt nagyrészt a CYP enzimek, különösen a CYP3A4 és a CYP2C19, illetve kisebb mértékben a CYP1A2 metabolizálják. A dehidro metabolit, ami a cilosztazolnál 4-7-szer erősebb thrombocytaaggregáció-gátló, úgy tűnik, elsősorban a CYP3A4 izoenzim útján keletkezik. A 4'-transz-hidroxi metabolit, amely hatékonysága a cilosztazolénak ötöde, úgy tűnik, elsősorban a CYP2C19 izoenzim útján keletkezik. Ezért a CYP3A4 izoenzimet gátló gyógyszerek (pl. bizonyos makrolidek, azol típusú gombaellenes szerek, proteáz-gátlók) és a CYP2C19 izoenzimet gátló gyógyszerek (mint a protonpumpagátlók) növelik a teljes farmakológiai aktivitást, és felerősíthetik a cilosztazol mellékhatásait. Így az egyidejűleg erős CYP3A4 vagy CYP2C19 gátlókat kapó betegek számára naponta kétszer 50 mg cilosztazol adag javasolt (lásd 4.2 pont).

A cilosztazol alkalmazása eritromicinnel (a CYP3A4 inhibitora) a cilosztazol AUC értékének 72%-os növekedését eredményezte, amihez a dehidro metabolit AUC értékének 6%-os növekedése, és a 4'-transz-hidroxi metabolit AUC értékének 119%-os növekedése társult.

Az AUC alapján a cilosztazol általános farmakológiai hatása 34%-kal nő, amikor eritromicinnel együtt alkalmazzák. Ezen adatoknak megfelelően eritromicin és hasonló hatóanyagok (pl. klaritromicin) jelenlétében a cilosztazol javasolt adagja naponta kétszer 50 mg.

Ketokonazol (a CYP3A4 inhibitora) és cilosztazol egyidejű alkalmazása a cilosztazol AUC értékének 117%-os növekedését eredményezte, amelyhez a dehidro metabolit AUC értékének 15%-os csökkenése és a 4'-transz-hidroxi metabolit AUC értékének 87%-os növekedése társult. Az AUC alapján a cilosztazol általános farmakológiai hatása 35%-kal nő, amikor ketokonazzal együtt alkalmazzák. Ezen adatoknak megfelelően ketokonazol és hasonló hatóanyagok (pl. itrakonazol) jelenlétében a cilosztazol javasolt adagja naponta kétszer 50 mg.

Cilosztazol és diltiazem (a CYP3A4 inhibitora) egyidejű alkalmazása a cilosztazol AUC értékének 44%-os emelkedését eredményezte, ami a dehidro metabolit AUC értékének 4%-os, a 4'-transz-hidroxi metabolit AUC értékének 43%-os növekedésével társult.

Az AUC alapján a cilosztazol általános farmakológiai hatása 19%-kal nő, amikor diltiazemmel együtt alkalmazzák. Ezen adatoknak megfelelően az adag módosítása nem szükséges.

Egyszeri 100 mg adag cilosztazol és 240 ml grépfrútlé (az intestinalis CYP3A4 inhibitora) egyidejű bevétele és fogyasztása nem volt észlelhető hatással a cilosztazol farmakokinetikájára. Ezen adatok alapján az adag módosítása nem szükséges. A cilosztazol nagyobb mennyiségű grépfrútlé elfogyasztása esetén is klinikailag releváns hatással rendelkezik.

Cilosztazol alkalmazása omeprazollal (CYP2C19 inhibitor) 22%-kal növelte meg a cilosztazol AUC értékét, amihez a dehidro metabolit AUC értékének 68%-os növekedése és a 4'-transz-hidroxi metabolit AUC értékének 36%-os csökkenése társult. Az AUC alapján a cilosztazol általános farmakológiai hatása 47%-kal nő, amikor omeprazollal együtt alkalmazzák. Ezen adatoknak megfelelően omeprazol jelenlétében a cilosztazol javasolt adagja naponta kétszer 50 mg.

A citokróm P-450 enzim szubsztrátjai

A cilosztazolról kimutatták, hogy 70%-kal növeli a lovasztatin (a CYP3A4 érzékeny szubsztrátja) és β -hidroxisav származékának AUC értékét. Óvatosság javasolt a cilosztazol és a CYP3A4 izoenzim szűk terápiás indexű szubsztrátjainak (pl. ciszaprid, halofantrin, pimozyd, ergot-származékok) egyidejű alkalmazásakor. Óvatosság javasolt a CYP3A4 enzimen metabolizálódó sztatinokkal, így például szimvasztatinnal, atorvasztatinnal és lovasztatinnal való egyidejű alkalmazás esetén.

Citokróm P-450 enziminduktorok

A CYP3A4 és CYP2C19 induktorok (például karbamazepin, fenitoin, rifampicin és közösleges orbáncfű) cilosztazol farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem értékelték. A thrombocytaaggregáció-gátló hatás elméletileg módosulhat, és cilosztazol és CYP3A4 és CYP2C19 induktorok egyidejű alkalmazásakor ezt körültekintően monitorozni kell.

Klinikai vizsgálatokban a dohányzás (ami a CYP1A2 induktora) 18%-kal csökkentette a cilosztazol plazmakoncentrációját.

Egyéb lehetséges kölcsönhatások

A cilosztazol és más potenciálisan vérnyomáscsökkentő hatású hatóanyag egyidejű alkalmazásakor óvatosan kell eljárni, az additív vérnyomáscsökkentő hatás és a reflex tachycardia veszélye miatt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A cilosztazol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során reprodukció toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális kockázat nem ismert. A <Cilosztazol tartalmú gyógyszer> a terhesség alatt nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Állatkísérletekben arról számoltak be, hogy a cilosztazol átkerül az anyatejbe. Nem ismert, hogy a cilosztazol kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A kezelt anya által szoptatott újszülött csecsemővel kapcsolatos potenciális káros hatás miatt a <Cilosztazol tartalmú gyógyszer> alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A cilosztazol állatkísérletes vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A cilosztazol szédülést okozhat és a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor legyenek óvatosak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás (> 30%), a hasmenés és a kóros széklet (mindkettő > 15%) volt. Ezek a reakciók általában enyhe vagy közepes intenzitásúak voltak és esetenként az adag csökkentésével enyhültek.

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő időszakban bejelentett mellékhatások az alábbi táblázatban találhatók.

A gyakoriságok a következők:	Nagyon gyakori	($\geq 1/10$)
	Gyakori	($\geq 1/100 - < 1/10$)
	Nem gyakori	($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)
	Ritka	($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
	Nagyon ritka	(< 1/10 000), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A forgalomba hozatalt követő időszakban megfigyelt reakciók gyakorisága ismeretlennek tekintendő (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Ecchymosis
	Nem gyakori	Anaemia
	Ritka	A vérzési idő megnyúlása, thrombocythaemia
	Nem ismert	Vérzékenység, thrombocytopenia, granulocytopenia, agranulocytosis, leukopenia, pancytopenia, aplasticus anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Allergiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Oedema (perifériás, arc), anorexia
	Nem gyakori	Hyperglykaemia, diabetes mellitus
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
	Nem gyakori	Insomnia, kóros álmok
	Nem ismert	Paresis, hypoaesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem ismert	Conjunctivitis
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem ismert	Tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Palpitatio, tachycardia, angina pectoris, arrhythmia, kamrai extrasystolék
	Nem gyakori	Myocardialis infarctus, pitvarfibrilláció, pangásos szívelégtelenség, supraventricularis tachycardia, kamrai tachycardia, syncope
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Szemvérzés, epistaxis, gastrointestinalis vérzés, meg nem határozott vérzés, orthostaticus hypotonia
	Nem ismert	Hőhullámok, hypertonia, hypotonia, agyvérzés, tüdővérzés, vérzés az izmokban, légúti vérzés, subcutan vérzés
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Rhinitis, pharyngitis
	Nem gyakori	Dyspnoe, pneumonia, köhögés
	Nem ismert	Interstitialis pneumonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés, kóros széklet
	Gyakori	Hányinger és hányás, dyspepsia, flatulentia, hasi fájdalom
	Nem gyakori	Gastritis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem ismert	Hepatitis, kóros májműködés, sárgaság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Kiütés, viszketés
	Nem ismert	Ekzema, bőrküütések, Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Ritka	Veseelégtelenség, vesekárosodás
	Nem ismert	Haematuria, pollakiuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Mellkasi fájdalom, asthenia
	Nem gyakori	Hidegrázás, rosszullét
	Nem ismert	Pyrexia, fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem ismert	Emelkedett húgysavszint, emelkedett karbamidszint a vérben, emelkedett kreatininszint a vérben

A palpitatio és a perifériás oedema gyakoriságának emelkedését figyelték meg, amikor a cilosztazolt más, reflex tachycardiát okozó értágítókkal, pl. dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlókkal együtt adták.

Az egyetlen olyan nemkívánatos esemény, ami a cilosztazollal kezelt betegek $\geq 3\%$ -ánál a terápia abbahagyását eredményezte, a fejfájás volt. A terápia abbahagyásának egyéb gyakori okai a palpitatio és a hasmenés (mindkettő 1,1%).

A cilosztazol *önmagában* is megnövelheti a vérzés kockázatát, amit tovább fokozhat, ha olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyeknél ugyanez a kockázat fennáll.

Az intraocularis vérzés kockázata nagyobb lehet cukorbetegség esetében.

A hasmenés gyakoriságának növekedését figyelték meg 70 évesnél idősebb betegeknél.

4.9 Túlادagolás

Embereknél az akut túlادagolással kapcsolatos információk korlátozottak. A várható jelek és tünetek a súlyos fejfájás, hasmenés, tachycardia és esetleg szívritmuszavarok lehetnek.

A betegeket megfigyelés alatt kell tartani és szupportív kezelésben kell részesíteni. Szükség szerint hánytatással vagy gyomormosással ki kell üríteni a gyomrot.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Thrombosis elleni szerek, thrombocytáaggregáció-gátlók, kivéve a heparint
ATC kód: B01AC

Kilenc placebo-kontrollos vizsgálatból származó adatok (amelyekben 1634 beteg kapott cilosztazolt) igazolták, hogy a cilosztazol javítja a fizikai terhelhetőséget az abszolút claudicatiós távolság (Absolute Claudication Distance - ACD, vagy maximális járástávolság) és a kiindulási claudicatiós távolság (Initial Claudication Distance - ICD, vagy fájdalommentes járástávolság) járópad teszttel mért változásai alapján. 24 hetes, naponta kétszer 100 mg cilosztazol-kezelést követően az átlagos ACD növekedés 60,4 - 129,1 méter tartományban, míg az átlagos ICD növekedés 47,3 - 93,6 méter tartományban volt.

A kilenc vizsgálatban kapott súlyozott átlagos különbségek alapján elvégzett metaanalízis szerint a maximális járástávolság (ACD) a naponta kétszer 100 mg cilosztazolt kapó betegeknél a kiindulást követően szignifikáns, átlagosan 42 méter abszolút értékű javulást mutatott a placebóval megfigyelt javuláshoz képest. Ez a placebóhoz viszonyítva 100%-os javulásnak felel meg. Ez a hatás gyengébbnek mutatkozott cukorbetegségben, mint cukorbetegségben nem szenvedőknél.

Állatkísérletek szerint a cilosztazol értágító hatású, amit embereken végzett kisméretű vizsgálatokkal is igazoltak a boka véráramlásának nyúlásmérő pletizmográfiás meghatározásával. Emellett a cilosztazol patkányokban gátolja a simaizomsejtek proliferációját és *in vitro* az emberi simaizomsejteket, valamint emberi thrombocytaiban gátolja a thrombocytá eredetű növekedési faktor és a PF-4 által kiváltott thrombocytá-felszabadulási reakciót.

Állatokkal és emberekkel elvégzett (*in vivo* és *ex vivo*) vizsgálatok igazolták, hogy a cilosztazol reverzibilis thrombocytáaggregáció-gátló hatást fejt ki. A gátlás több aggregációt kiváltó tényezővel (így a nyíróerővel, az arachidonsavval, a kollagénnel, az ADP-vel és az adrenalinnal) szemben is hatásos; emberben a gátlás akár 12 órán át is tarthat és a cilosztazol alkalmazásának leállítása után az aggregáció 48-96 órán belül tért vissza a normál szintre, rebound hiperaggregáció nélkül. A plazmában lévő keringő lipidekre gyakorolt hatást is vizsgálták a <Cilosztazol tartalmú gyógyszer>-t kapó betegeknél. 12 hét után a naponta kétszer

<Cilosztazol tartalmú gyógyszer> 100 mg a trigliceridszint 0,33 mmol/l (15%) csökkenését és a HDL-koleszterinszint 0,10 mmol/l (10%) növekedését okozta, a placebóval összehasonlítva.

A cilosztazol hosszú távú hatásait egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, IV. fázisú vizsgálattal értékelték, különös tekintettel a mortalitásra és a biztonságosságra. Összesen 1439 claudicatio intermittensben szenvedő és szívelégtelenségben nem szenvedő beteget kezeltek cilosztazollal vagy placebóval legfeljebb három évig. A mortalitás vonatkozásában a vizsgálati készítményt kapó betegeknek megfigyelt 36 hónapos Kaplan-Meier halálozási arány, 18 hónapos medián időtartamú gyógyszeres kezelés esetén 5,6% (95% CI, 2,8-8,4%) volt a cilosztazolt kapó betegeknek és 6,8% (95% CI, 1,9-11,5%) volt a placebót kapó betegeknek. Hosszú távú cilosztazol-kezelés mellett nem merültek fel biztonságossági aggályok.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A perifériás érbetegségben szenvedő betegeknek naponta kétszer 100 mg dózisban alkalmazott cilosztazol többszöri adagja után az egyensúlyi állapot 4 napon belül alakul ki.

A cilosztazol és a keringésben lévő fő metabolitjainak $C_{\max}$ értéke az adagok növelésével a növelés mértékénél kisebb arányban nő. A cilosztazol és metabolitjainak AUC értéke ugyanakkor körülbelül az adaggal arányosan nő.

A cilosztazol látszólagos eliminációs felezési ideje 10,5 óra. Két fő metabolit, a dehidro-cilosztazol és a 4'-transz-hidroxi-cilosztazol, látszólagos felezési ideje hasonló. A dehidro metabolit 4-7-szer erősebb thrombocytaaggregáció-gátló, mint az anyavegyület, a 4'-transz-hidroxi metabolit pedig ötször gyengébb. A dehidro és a 4'-transz-hidroxi metabolit plazmakoncentrációja (az AUC mérése alapján) a cilosztazol koncentrációjának ~41%-a és ~12%-a.

A cilosztazol elsősorban metabolizálódással és a metabolitok vizelettel történő kiválasztódásával ürül. A metabolizmusban elsődlegesen résztvevő izoenzim a P-450 CYP3A4, kisebb mértékben a CYP2C19 és még kisebb mértékben a CYP1A2.

A hatóanyag nagy része a vizelettel ürül (74%), a maradék pedig a széklettel. A vizelettel nem választódik ki mérhető mennyiségű változatlan cilosztazol, és az adagnak kevesebb mint 2%-a ürül dehidro-cilosztazol metabolit formájában. Az adagnak körülbelül 30%-a ürül a vizelettel 4'-transz-hidroxi metabolit formájában. A maradék különböző metabolitok formájában választódik ki, amelyek egyike sem haladja meg a kiválasztott össz mennyiség 5%-át.

A cilosztazol 95-98%-ban fehérjéhez, elsősorban albuminhoz kötődik. A dehidro metabolit 97,4%-ban, a 4'-transz-hidroxi metabolit pedig 66%-ban kötődik fehérjéhez.

Nem bizonyított, hogy a cilosztazol serkenti a máj mikroszómális enzimjeit.

A cilosztazol és metabolitjainak farmakokinetikáját 50-80 év közötti egészséges alanyok esetében az életkor és a nem nem befolyásolta jelentős mértékben.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál a cilosztazol szabad frakciója 27%-kal magasabb, a $C_{\max}$ érték 29%-kal, az AUC érték pedig 39%-kal alacsonyabb volt, mint a normál veseműködésű alanyoknál. A dehidro metabolit $C_{\max}$ értéke 41%-kal, AUC értéke pedig 47%-kal alacsonyabb volt súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál, normál veseműködésű alanyokhoz képest. A 4'-transz-hidroxi metabolit $C_{\max}$ értéke 173%-kal, AUC értéke pedig 209%-kal magasabb volt súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál. A gyógyszer nem adható < 25ml/perc kreatinin-clearance értékű betegeknek (lásd 4.3 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok, és mivel a cilosztazolt nagyrészt májenzimek metabolizálják, a gyógyszer ezeknél a betegeknél nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A cilosztazol és több metabolitja foszfodiészteráz III gátló, ezáltal gátolja a ciklikus AMP lebomlását, ami különböző szövetekben, így a trombocytákban és a vérerekben a cAMP szintjének emelkedését eredményezi. Más pozitív inotróp és értágító hatású szerekhez hasonlóan a cilosztazol is cardiovascularis elváltozásokat okozott kutyákban. Patkányokban vagy majmokban hasonló elváltozásokat nem figyeltek meg, így ezek fajspecifikusnak tekinthetők. Kutyáknál és majmoknál a QTc szakasz vizsgálata során nem figyeltek meg megnyúlást a cilosztazol vagy metabolitjainak alkalmazása után.

A mutagenitási vizsgálatok negatívak voltak a bakteriális génmutáció, a bakteriális DNS repair, az emlőssejt génmutáció és *in vivo* egér csontvelő kromoszómaaberrációk tekintetében. Kínai hörcsög ovárium sejteken elvégzett *in vitro* vizsgálatokban a cilosztazol a kromoszómaaberráció gyakoriságának gyenge, de szignifikáns növekedését okozta. Kétéves karcinogenitási vizsgálatokban patkányoknál maximum napi 500 mg/ttkg szájon át alkalmazott (étrendi) adagok, egereknél maximum napi 1000 mg/ttkg adagok mellett nem figyeltek meg daganatkeltő hatásra jellemző szokásos következményeket.

Patkányoknál a vemhesség alatt történő adagolás mellett csökkent a magzati súly. Ezen kívül magasabb adagoknál a külső, a visceralis és a csontozattal összefüggő rendellenességgel rendelkező magzatok számának növekedését figyelték meg. Alacsonyabb adagoknál a csontképződés zavarait figyelték meg. A vemhesség késői szakaszában az expozíció megnövelte a magzatelhullás és az alacsonyabb súlyú utódok gyakoriságát. Nyulaknál a sternum nem megfelelő csontosodását figyelték meg megnövekedett gyakorisággal.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, karmellóz-kalcium, hipromellóz és magnézium-sztearát.

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 és 168 tableta, valamint 70 (5 x 14) tablettát tartalmazó kórházi csomag PVC/alumínium buborécsomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kisserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

[A tagállam tölti ki]

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cilosztazol tartalmú gyógyszer (lásd I. melléklet) 50 mg tabletta

Cilosztazol tartalmú gyógyszer (lásd I. melléklet) 100 mg tabletta

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

Cilosztazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg cilosztazol tablettánként.

100 mg cilosztazol tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 tabletta

28 tabletta

30 tabletta

50 tabletta

56 tabletta

100 tabletta

112 tabletta

168 tabletta

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES
--

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Cilosztazol tartalmú gyógyszer 50 mg

Cilosztazol tartalmú gyógyszer 100 mg

[A tagállam tölti ki]

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborékfólia tálcák

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cilosztazol tartalmú gyógyszer (lásd I. melléklet) 50 mg tabletta
Cilosztazol tartalmú gyógyszer (lásd I. melléklet) 100 mg tabletta

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

Cilosztazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Cilosztazol tartalmú gyógyszer (lásd I. melléklet) 50 mg tabletta Cilosztazol tartalmú gyógyszer (lásd I. melléklet) 100 mg tabletta Cilosztazol

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

Cilosztazol

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cilosztazol tartalmú gyógyszer és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cilosztazol tartalmú gyógyszer szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Cilosztazol tartalmú gyógyszert?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cilosztazol tartalmú gyógyszert tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cilosztazol tartalmú gyógyszer és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cilosztazol tartalmú gyógyszer a 3-as típusú foszfodiészterázgátlók elnevezésű gyógyszerek csoportjába tartozik.

Többféle hatást fejt ki, így tágít bizonyos vérereket és csökkenti bizonyos vérsejtek, az úgynevezett vérlemezkék rögzítő aktivitását az erekben.

Önnek az időszakos sántítás (klaudikáció intermittens) kezelésére írták fel a Cilosztazol tartalmú gyógyszert. Az időszakos sántítás a lábakban keletkező görcsös fájdalom járáskor, amit a lábak elégtelen vérrellátása okoz. A Cilosztazol tartalmú gyógyszer növelheti a fájdalommentes járástávolságot, mivel javítja a lábak vérkeringését. A cilosztazol kizárólag olyan betegek számára javasolt, akiknek tünetei az életmódváltoztatás (pl. a dohányzásról való leszokás és több testmozgás) és más megfelelő beavatkozások hatására nem javultak elegendő mértékben. Fontos, hogy a már megvalósított életmód-változtatást a cilosztazol szedése alatt se hagyja abba.

2. Tudnivalók a Cilosztazol tartalmú gyógyszer szedése előtt

Ne szedje a Cilosztazol tartalmú gyógyszert

- ha allergiás (túlérzékeny) a cilosztazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szívelégtelenségben szenved
- ha nem múló mellkasi fájdalmat érez nyugalomban, vagy „szívrohama” volt, vagy az elmúlt hat hónapban szív műtéten esett át

- ha jelenleg vagy korábban előfordult Önnél szívbetegség miatti eszméletvesztés vagy súlyos szívritmuszavar
- ha tud róla, hogy olyan betegségben szenved, ami növeli a vérzés vagy a zúródás kockázatát, mint például:
 - aktív gyomorfekély(ek)
 - az elmúlt hat hónapban előfordult szélütés (sztrók)
 - szemproblémák, ha Ön cukorbeteg
 - ha vérnyomása nincs megfelelően kontrollálva
 - ha acetil-szalicilsavat és klopidoგრელს szed egyszerre, illetve két vagy több olyan gyógyszer kombinációját szedi, amelyek megnövelhetik a vérzés kockázatát [kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha nem biztos benne]
- ha súlyos vesebetegségben, vagy közepesen súlyos, illetve súlyos májbetegségben szenved
- ha terhes

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Cilosztazol tartalmú gyógyszer szedése előtt feltétlenül tudassa kezelőorvosával:

- ha Önnek súlyos szívproblémája vagy bármilyen szívritmuszavara van
- ha problémái vannak a vérnyomásával

A <Cilosztazol tartalmú gyógyszer>-rel való kezelés alatt ügyeljen a következőkre:

- Ha sebészeti beavatkozásra (pl. foghúzás) van szüksége, tájékoztassa kezelőorvosát vagy fogorvosát, hogy <Cilosztazol tartalmú gyógyszer>-t szed.
- Ha zúródást (véraláfutást) vagy vérzést észlel, hagyja abba a <Cilosztazol tartalmú gyógyszer> szedését és tájékoztassa kezelőorvosát.

Egyéb gyógyszerek és a Cilosztazol tartalmú gyógyszer

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Mindenképpen tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan gyógyszereket szed, amiket izom vagy ízületi fájdalmak és/vagy gyulladásos állapotok kezelésére használnak, illetve ha véralvadásgátló gyógyszereket szed. Ilyen gyógyszerek például:

- acetil-szalicilsav
- klopidoგრელს
- véralvadásgátló (warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban vagy kis molekulás heparinok).

Ha ilyen gyógyszereket szed a Cilosztazol tartalmú gyógyszerrel egyidejűleg, kezelőorvosa rutin vérvizsgálatokat végezhet Önnél.

Bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazás esetén gátolhatják a Cilosztazol tartalmú gyógyszer hatását. Ezek felerősíthetik a Cilosztazol tartalmú gyógyszer mellékhatásait, illetve csökkenthetik a hatásait. A Cilosztazol tartalmú gyógyszer ugyanilyen hatással lehet más gyógyszerekre. Mielőtt elkezdi szedni a Cilosztazol tartalmú gyógyszert, kérjük, tájékoztassa orvosát, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- eritromicin, klaritromicin vagy rifampicin (antibiotikumok)
- ketokonazol (gombás fertőzések kezelésére)
- omeprazol (a gyomorsav túltengés kezelésére)
- diltiazem (magas vérnyomás vagy mellkasi fájdalom kezelésére)
- ciszaprid (gyomorproblémák kezelésére)
- lovasztatin, szimvasztatin, vagy atorvasztatin (magas koleszterinszint kezelésére)
- halofantrin (malária kezelésére)
- pimoziid (mentális betegségek kezelésére)
- ergot-származékok (migrén kezelésére, pl. ergotamin, dihidro-ergotamin)
- karbamazepin vagy fenitoin (görcsök kezelésére)
- közönséges orbáncfű (gyógynövény)

Ha nem biztos benne, hogy a fentiek vonatkoznak-e az Ön gyógyszereire, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mielőtt elkezdi szedni a Cilosztazol tartalmú gyógyszert, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szed, mert a Cilosztazol tartalmú gyógyszer tovább csökkentheti a vérnyomását. Ha vérnyomása túlságosan lecsökken, ez a szívverés lelassulását okozhatja. Ilyen gyógyszerek például:

- Vízhajtók (pl. hidroklorotiazid, furoszemid)
- Kalciumcsatorna-gátlók (pl. verapamil, amlodipin)
- ACE-gátlók (pl. kaptopril, lizinopril)
- Angiotenzin II gátlók (pl. valzartán, kandezartán)
- Béta-blokkolók (pl. labetalol, karvedilol)

Lehetséges, hogy ettől függetlenül továbbra is szedheti a fent említett gyógyszereket és a Cilosztazol tartalmú gyógyszert együtt; kezelőorvosa dönti majd el, hogy mi a megfelelő az Ön számára.

A Cilosztazol tartalmú gyógyszer egyidejű bevétele étellel és itallal

A Cilosztazol tartalmú gyógyszert a reggeli vagy esti étkezés előtt 30 perccel kell bevenni.

A tablettákat mindig egy pohár vízzel kell bevenni.

Terhesség és szoptatás

A Cilosztazol tartalmú gyógyszer a terhesség alatt **NEM** alkalmazható.

Szoptató anyák számára a Cilosztazol tartalmú gyógyszer **NEM JAVASOLT**.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cilosztazol tartalmú gyógyszer szédülést okozhat. Ha a Cilosztazol tartalmú gyógyszer bevétele után szédülést érez, **NE** vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, és tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

3. Hogyan kell szedni a Cilosztazol tartalmú gyógyszert?

- A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- A szokásos adag naponta kétszer két 50 mg-os tabletta (reggel és este). Ezt az adagot időskorúaknál sem kell módosítani. Kezelőorvosa azonban felírhat Önnek alacsonyabb adagot, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek gátolhatják a <Cilosztazol tartalmú gyógyszer> hatását.
- A szokásos adag naponta kétszer egy 100 mg-os tabletta (reggel és este). Ezt az adagot időskorúaknál sem kell módosítani. Kezelőorvosa azonban felírhat Önnek alacsonyabb adagot, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek gátolhatják a <Cilosztazol tartalmú gyógyszer> hatását.
- A Cilosztazol tartalmú gyógyszert a reggeli vagy esti étkezés előtt 30 perccel kell bevenni. A tablettákat mindig egy pohár vízzel kell bevenni.

A <Cilosztazol tartalmú gyógyszer> egyes kedvező hatása már 4-12 héten belül észlelhető. Kezelőorvosa 3 hónapos kezelés után ellenőrizni fogja, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, és lehetséges, hogy a cilosztazol abbahagyását fogja javasolni, ha a kezelés nem megfelelő hatású.

A <Cilosztazol tartalmú gyógyszer> gyermekek számára nem alkalmas.

Ha az előírtnál több Cilosztazol tartalmú gyógyszert vett be

Ha bármilyen oknál fogva az előírtnál több Cilosztazol tartalmú gyógyszert vett be, akkor bizonyos jelek és tünetek jelentkezését észlelheti, így például fejfájást, hasmenést, vérnyomáscsökkenést és szabálytalan szívverést.

Ha az előírt adagnál több tablettát vett be, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a helyi kórházzal. Ne felejtse el magával vinni a gyógyszer dobozát, hogy egyértelmű legyen, milyen gyógyszert vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Cilosztazol tartalmú gyógyszert

Ha kihagyott egy adagot, ne aggódjon; várja meg a következő adag bevitelének időpontját és vegye be a következő tablettát, majd folytassa a kezelést a szokásos módon. **NE** vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Cilosztazol tartalmú gyógyszer szedését

Ha abbahagyja a Cilosztazol tartalmú gyógyszer szedését, akkor lábfájása visszatérhet vagy rosszabbodhat. Ezért csak abban az esetben hagyja abba a Cilosztazol tartalmú gyógyszer szedését, ha sürgős orvosi segítséget igénylő mellékhatást észlel (lásd 4. pont), vagy ha kezelőorvosa ezt mondja.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbi mellékhatások bármelyike előfordul Önnél, sürgős orvosi segítségre lehet szüksége. Hagyja abba a Cilosztazol tartalmú gyógyszer szedését és azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy a legközelebbi kórházat.

- szélütés (sztrók)
- szívroham
- légszomjat vagy a boka megduzzadását okozó szívproblémák
- szabálytalan szívverés (újjonnan jelentkező vagy rosszabbodó)
- észlelhető vérzés
- könnyen kialakuló véraláfutás
- a bőr, a száj, a szemek és a nemi szervek hólyagosodásával járó súlyos betegség
- a bőr vagy a szem fehér részeinek besárgulása máj- vagy vérproblémák következtében (sárgaság)

Azonnal tájékoztatni kell kezelőorvosát akkor is, ha lázas vagy fáj a torka. Lehetséges, hogy vérvizsgálatra lesz szüksége, és kezelőorvosa fog dönteni a további kezeléséről.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a Cilosztazol tartalmú gyógyszerrel összefüggésben. A lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 ember közül több mint 1-et érintenek)

- fejfájás
- kóros széklet
- hasmenés

Gyakori mellékhatások (10 emberből kevesebb, mint 1-et, de 100 emberből több, mint 1-et érintenek)

- szapora szívverés
- heves szívdobogás (palpitáció)
- mellkasi fájdalom
- szédülés
- torokfájás

- orrfolyás (rinitisz)
- hasi fájdalom
- hasi panaszok (emésztési zavar)
- hányinger vagy hányás
- étvágycsökkenés (anorexia)
- fokozott puffadás vagy gázképződés
- a bokák, a lábfejek vagy az arc duzzadása
- kiütés vagy a bőr megjelenésének elváltozása
- viszkető bőr
- foltokban jelentkező bőrbevezés
- általános gyengeség

Nem gyakori mellékhatások (100 emberből kevesebb, mint 1-et, de 1000 emberből több, mint 1-et érintenek)

- szívroham
- szabálytalan szívverés (új vagy súlyosbodó)
- szívproblémák, amelyek légszomjat vagy a boka duzzadását okozhatják
- tüdőgyulladás
- köhögés
- hidegrázás
- váratlan vérzés
- vérzékenység (pl. gyomor-, szem- vagy izomvérzés, orrvérzés és a köpetben vagy a vizeletben megjelenő vér)
- csökkent vörösvérsejtszám a vérben
- felálláskor jelentkező szédülés
- ájulás
- szorongás
- alvászavar
- szokatlan álmok
- allergiás reakció
- fájdalmak
- cukorbetegség és emelkedett vércukorszint
- gyomorfájás (gyomorhurut)
- rosszullét

Cukorbetegnekél nagyobb lehet a szem bevezésének kockázata.

Ritka mellékhatások (1000 emberből kevesebb, mint 1-et, de 10 000 emberből több, mint 1-et érintenek)

- a vérzési idő megnyúlására való hajlam
- emelkedett vérlemezke szám a vérben
- veseproblémák

A következő mellékhatásokat a Cilosztazol tartalmú gyógyszer alkalmazása során jelentették, de nem ismert, hogy milyen gyakorisággal fordulhatnak elő:

- vérnyomásváltozások
- a vörösvérsejtek, fehérvérsejtek és vérlemezkek számának csökkenése a vérben
- nehézlégzés
- mozgási nehézség
- láz
- hőhullámok
- ekcéma és más bőrkiütések
- csökkent bőrérzékelés
- könnyező vagy összeragadó szemek (kötőhártya-gyulladás)
- fülcsengés

- májproblémák, beleértve a májgyulladást
- a vizelet elváltozásai

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

5. Hogyan kell a Cilosztazol tartalmú gyógyszert tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő {Felhasználható} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

[A tagállam tölti ki]

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cilosztazol tartalmú gyógyszer

- A készítmény hatóanyaga a cilosztazol. Egy tablettát 50 mg cilosztazol tartalmaz.
 - A készítmény hatóanyag a cilosztazol. Egy tablettát 100 mg cilosztazol tartalmaz.
- Egyéb összetevők: kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, karmellóz-kalcium, hipromellóz és magnézium-sztearát.
- [A tagállam tölti ki]

Milyen a Cilosztazol tartalmú gyógyszer külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Cilosztazol tartalmú gyógyszer 50 mg fehér, kerek, lapos felületű tablettát, egyik oldalon „OG31” benyomattal.

A Cilosztazol tartalmú gyógyszer 100 mg fehér, kerek, lapos felületű tablettát, egyik oldalon „OG30” benyomattal.

A gyógyszer 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 vagy 168 tablettát tartalmazó dobozokban vagy 70 (5 x 14) tablettát tartalmazó kórházi csomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neven engedélyezték:

Franciaország	< Médicament contenant du cilostazol > 50 mg comprimé
Németország	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 50 mg Tabletten
Olaszország	< Medicinale contenente cilostazolo > 50 mg compresse

Spanyolország	< Medicamento que contiene cilostazol > 50 mg comprimidos
Svédország	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 50 mg tabletter
Nagy-Britannia	< Cilostazol-containing medicinal product > 50 mg tablets
Franciaország	< Médicament contenant du cilostazol > 100 mg comprimé
Németország	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 100 mg Tabletten
Olaszország	< Medicinale contenente cilostazolo > 100 mg compresse
Spanyolország	< Medicamento que contiene cilostazol > 100 mg comprimidos
Svédország	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 100 mg tabletter
Nagy-Britannia	< Cilostazol-containing medicinal product > 100 mg tablets

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

[A tagállam tölti ki]