

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cilostazolbevattend geneesmiddel (zie Bijlage I) 50 mg tabletten

Cilostazolbevattend geneesmiddel (zie Bijlage I) 100 mg tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 50 mg cilostazol.

Eén tablet bevat 100 mg cilostazol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

[nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde, platte tabletten met de inscriptie “OG31” aan één zijde.

Witte, ronde, platte tabletten met de inscriptie “OG30” aan één zijde.

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

<Cilostazolbevattend geneesmiddel> is geïndiceerd voor gebruik bij de verbetering van de maximale en pijnvrije loopafstanden bij patiënten met claudicatio intermittens, die geen rustpijn hebben en die geen tekenen vertonen van perifere weefselnecrose (perifeer arterieel vaatlijden Fontaine stadium II). <Cilostazolbevattend geneesmiddel> is voor tweedelijsgebruik, bij patiënten voor wie wijzigingen in hun leefstijl (waaronder stoppen met roken en bewegingsprogramma's [onder toezicht]) en andere aangewezen interventies hun symptomen van claudicatio intermittens niet voldoende hebben kunnen verbeteren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van cilostazol is 100 mg tweemaal daags. Cilostazol moet 30 minuten vóór het ontbijt en de avondmaaltijd worden ingenomen. Wanneer cilostazol met voedsel werd ingenomen, bleek de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van cilostazol te stijgen, wat gepaard kan gaan met een verhoogde frequentie van bijwerkingen.

Cilostazol moet worden ingesteld door artsen met ervaring in de behandeling van claudicatio intermittens (zie ook rubriek 4.4).

De arts dient de patiënt opnieuw te evalueren na een behandeling van 3 maanden met het oog op stopzetting van cilostazol wanneer een ontoereikend effect wordt waargenomen of wanneer symptomen niet zijn verbeterd.

Patiënten die met cilostazol worden behandeld, moeten hun wijzigingen in leefstijl (stoppen met roken en beweging) en farmacologische interventies (zoals verlaging van lipiden en behandeling met

antitrombocyten) voortzetten om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verkleinen. Cilostazol is geen vervangmiddel voor dergelijke behandelingen.

Een verlaging van de dosis tot 50 mg tweemaal daags wordt aanbevolen bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die CYP3A4 in sterke mate remmen, bijvoorbeeld sommige macroliden, azolenbevattende antimycotica, proteaseremmers, of geneesmiddelen die CYP2C19 in sterke mate remmen, bijvoorbeeld omeprazol (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Ouderen

Er zijn geen speciale doseringsvereisten voor ouderen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Nierfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een creatinineklaring van > 25 ml/min. Cilostazol is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een creatinineklaring van ≤ 25 ml/min.

Leverfunctiestoornis

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens van patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis. Aangezien cilostazol in sterke mate door leverenzymen wordt gemetaboliseerd, is het gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Ernstige nierfunctiestoornis: creatinineklaring van ≤ 25 ml/min
- Matige of ernstige leverfunctiestoornis
- Congestief hartfalen
- Zwangerschap
- Patiënten van wie bekend is dat ze vatbaar zijn voor bloedingen (bijvoorbeeld actieve maagzweer, recente [in de laatste zes maanden] hemorragische beroerte, proliferatieve diabetische retinopathie, hypertensie die niet goed onder controle is)
- Patiënten met een voorgeschiedenis van ventrikeltachycardie, ventrikelfibrilleren of multifocale ventriculaire ectopie, al dan niet afdoende behandeld, en patiënten met verlenging van het QTc-interval
- Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige tachyritmie
- Patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met twee of meer bijkomende antitrombocytenmiddelen of anticoagulantia (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, clopidogrel, heparine, warfarine, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban of apixaban)
- Patiënten met onstabiel angina pectoris, myocardinfarct in de laatste 6 maanden of een coronaire interventie in de laatste 6 maanden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Of een behandeling met cilostazol aangewezen is, moet zorgvuldig worden afgewogen samen met andere behandelingsopties, zoals revascularisatie.

Op basis van zijn werkingsmechanisme kan cilostazol leiden tot tachycardie, palpitatie, tachyarritmie en/of hypotensie. De stijging van de hartslag die gepaard gaat met cilostazol bedraagt ongeveer 5 tot 7 bpm; bij risicovolle patiënten kan dit bijgevolg leiden tot angina pectoris.

Patiënten die mogelijk een groter risico lopen op ernstige bijwerkingen van het hart als gevolg van een verhoogde hartslag, bijvoorbeeld patiënten met een stabiele coronaire aandoening, moeten zorgvuldig worden opgevolgd tijdens een behandeling met cilostazol, terwijl het gebruik van cilostazol bij patiënten met onstabiele angina pectoris, of myocardiinfarct/coronaire interventie in de laatste 6 maanden, of voorgeschiedenis van ernstige tachyarritmieën gecontra-indiceerd is (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden wanneer cilostazol wordt voorgeschreven aan patiënten met atriale of ventriculaire ectopie en aan patiënten met atriumfibrilleren of -flutter.

Patiënten moeten er attent op worden gemaakt dat ze tijdens hun behandeling elke bloedingsepisode moeten melden en ook als ze gemakkelijk blauwe plekken krijgen. In geval van bloeding van de retina moet de behandeling met cilostazol worden stopgezet. Zie rubriek 4.3 en 4.5 voor meer informatie over bloedingsrisico's.

Als gevolg van het remmende effect van cilostazol op de trombocytenaggregatie is het mogelijk dat er een groter risico op bloedingen ontstaat in combinatie met een chirurgische ingreep (met inbegrip van kleine invasieve ingrepen, zoals het trekken van een tand). Als een patiënt electieve chirurgie dient te ondergaan en een antitrombocyteneffect niet noodzakelijk is, moet cilostazol 5 dagen vóór de chirurgische ingreep worden stopgezet.

Zelden of zeer zelden zijn er meldingen geweest van hematologische abnormaliteiten, waaronder trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose, pancytopenie en aplastische anemie (zie rubriek 4.8). De meeste patiënten herstelden na stopzetting van cilostazol. Sommige gevallen van pancytopenie en aplastische anemie kenden evenwel een fatale afloop.

Behalve het rapporteren van bloedingsepisodes en het gemakkelijk krijgen van blauwe plekken moeten patiënten erop attent worden gemaakt dat ze onmiddellijk alle eventuele andere tekenen moeten melden die ook zouden kunnen duiden op de vroege ontwikkeling van bloeddyscrasie, zoals pyrexie en keelpijn. Een volledige bloedtelling moet plaatsvinden als een infectie wordt vermoed of als er enig ander klinisch teken van bloeddyscrasie is. Cilostazol moet onmiddellijk worden stopgezet als er klinisch of laboratoriumbewijs is van hematologische abnormaliteiten.

Bij patiënten die krachtige CYP3A4- en CYP2C19-remmers kregen, bleken de plasmagehaltes van cilostazol verhoogd te zijn. In dergelijke gevallen wordt een dosering van 50 mg cilostazol tweemaal daags aanbevolen (zie rubriek 4.5 voor meer informatie).

Voorzichtigheid is geboden wanneer cilostazol wordt toegediend in combinatie met een ander middel dat de bloeddruk kan verlagen, omdat de kans bestaat dat er een additief effect voor hypotensie met reflextachycardie kan optreden. Zie ook rubriek 4.8.

Voorzichtigheid is geboden wanneer cilostazol wordt toegediend in combinatie met andere middelen die de trombocytenaggregatie remmen. Zie rubriek 4.3 en 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Trombocytenaggregatieremmers

Cilostazol is een PDE III-remmer met antitrombocytenwerking. In een klinisch onderzoek met gezonde proefpersonen werd 150 mg cilostazol tweemaal daags gegeven gedurende vijf dagen en leidde dit niet tot een verlenging van de bloedingstijd.

Acetylsalicylzuur (ASA)

Gelijktijdige behandeling gedurende korte tijd (≤ 4 dagen) van ASA met cilostazol duidde op een toename met 23-25% van de remming van door ADP geïnduceerde *ex vivo* trombocytenaggregatie ten opzichte van het gebruik van alleen ASA.

Bij patiënten die cilostazol en ASA gebruiken waren er ten opzichte van patiënten die placebo en een overeenkomende dosis van ASA gebruiken geen duidelijke trends in de richting van een grotere frequentie van hemorragie als bijwerking.

Clopidogrel en andere antitrombocyten geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van cilostazol met clopidogrel had geen effect op de trombocytentelling, protrombinetijd (PT) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT). Alle gezonde proefpersonen die aan het onderzoek deelnamen, vertoonden een verlenging van de bloedingstijd met alleen clopidogrel, terwijl gelijktijdige toediening van cilostazol geen significant bijkomend effect had op de bloedingstijd. Voorzichtigheid is geboden wanneer cilostazol gelijktijdig wordt toegediend met een geneesmiddel met een remmende werking op de trombocytenaggregatie. Men dient te overwegen om de bloedingstijd regelmatig te controleren. Behandeling met cilostazol is gecontra-indiceerd bij patiënten die twee of meer bijkomende antitrombocyten geneesmiddelen/anticoagulantia krijgen (zie rubriek 4.3).

In het CASTLE-onderzoek werd een hoger percentage voor hemorragie waargenomen bij het gelijktijdige gebruik van clopidogrel, ASA en cilostazol.

Orale anticoagulantia, zoals warfarine

In een klinisch onderzoek met één enkele dosis werd geen remmend effect op het metabolisme van warfarine noch een effect op de coagulatieparameters (PT, aPTT, bloedingstijd) waargenomen. Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten die zowel cilostazol als een anticoagulans krijgen; zij moeten veelvuldig worden gecontroleerd om de kans op bloedingen tot een minimum te beperken. Een behandeling met cilostazol is gecontra-indiceerd bij patiënten die twee of meer bijkomende antitrombocytenmiddelen/anticoagulantia krijgen (zie rubriek 4.3).

Cytochroom P-450 (CYP)-enzymremmers

Cilostazol wordt in sterke mate gemetaboliseerd door CYP-enzymen, vooral CYP3A4 en CYP2C19 en in mindere mate CYP1A2. De dehydro-metabooliet, waarvan de aggregatieremmende werking op trombocyten 4-7 maal zo krachtig is als die van cilostazol, blijkt hoofdzakelijk te worden gevormd via CYP3A4. De 4'-trans-hydroxy-metabooliet, waarvan de werking een vijfde is van die van cilostazol, blijkt hoofdzakelijk te worden gevormd via CYP2C19. Daarom verhogen geneesmiddelen met een remmende werking op CYP3A4 (bijvoorbeeld sommige macroliden, azolenbevattende antimycotica, proteaseremmers) of CYP2C19 (zoals protonpompremmers, PPI's) de totale farmacologische activiteit, en zouden ze tot meer bijwerkingen van cilostazol kunnen leiden. Bijgevolg is de aanbevolen dosis 50 mg tweemaal daags voor patiënten die tegelijkertijd krachtige CYP3A4- of CYP2C19-remmers krijgen (zie rubriek 4.2).

Toediening van cilostazol met erytromycine (een CYP3A4-remmer) leidde tot een stijging van de AUC van cilostazol met 72%, gepaard gaand met een stijging met 6% van de AUC van de dehydro-metabooliet en met een stijging met 119% van de AUC van de 4'-trans-hydroxy-metabooliet. Op basis van de AUC stijgt de algemene farmacologische activiteit van cilostazol met 34% bij gelijktijdige toediening met erytromycine. Op basis van deze gegevens is de aanbevolen dosis 50 mg cilostazol tweemaal daags bij aanwezigheid van erytromycine en soortgelijke middelen (bijvoorbeeld claritromycine).

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (een CYP3A4-remmer) met cilostazol leidde tot een stijging met 117% van de AUC van cilostazol, gepaard gaand met een daling met 15% van de AUC van de

dehydro-metaboliëet en een stijging met 87% van de AUC van de 4'-trans-hydroxy-metaboliëet. Op basis van de AUC stijgt de algemene farmacologische activiteit van cilostazol met 35% bij gelijktijdige toediening met ketoconazol. Op basis van deze gegevens is de aanbevolen dosis 50 mg cilostazol tweemaal daags bij aanwezigheid van ketoconazol en soortgelijke middelen (bijvoorbeeld itraconazol).

Toediening van cilostazol met diltiazem (een zwakke CYP3A4-remmer) leidde tot een stijging van de AUC van cilostazol met 44%, gepaard gaand met een stijging met 4% van de AUC van de dehydro-metaboliëet en een stijging met 43% van de AUC van de 4'-trans-hydroxy-metaboliëet. Op basis van de AUC stijgt de algemene farmacologische activiteit van cilostazol met 19% bij gelijktijdige toediening met diltiazem. Op basis van deze gegevens hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Toediening van één enkele dosis van 100 mg cilostazol met 240 ml grapefruitsap (een CYP3A4-remmer in de darm) had geen opmerkelijk effect op de farmacokinetiek van cilostazol. Op basis van deze gegevens hoeft de dosis niet te worden aangepast. Een klinisch relevant effect op cilostazol is nog altijd mogelijk bij grotere hoeveelheden grapefruitsap.

Toediening van cilostazol met omeprazol (een CYP2C19-remmer) leidde tot een stijging met 22% van de AUC van cilostazol, gepaard gaand met een stijging met 68% van de AUC van de dehydro-metaboliëet en een daling met 36% van de AUC van de 4'-trans-hydroxy-metaboliëet. Op basis van de AUC stijgt de algemene farmacologische activiteit met 47% bij gelijktijdige toediening met omeprazol. Op basis van deze gegevens is de aanbevolen dosis van 50 mg cilostazol tweemaal daags bij aanwezigheid van omeprazol.

Cytochroom P-450-enzymsubstraten

Cilostazol bleek te leiden tot een stijging met 70% van de AUC van lovastatine (gevoelige substraat voor CYP3A4) en zijn β -hydroxyzuur. Voorzichtigheid is geboden wanneer cilostazol wordt toegediend in combinatie met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index (bijvoorbeeld cisapride, halofantrine, pimozide, ergotderivaten). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening met statines die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, bijvoorbeeld simvastatine, atorvastatine en lovastatine.

Cytochroom P-450-enzyminductors

Het effect van CYP3A4- en CYP2C19-inductors (zoals carbamazepine, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid) op de farmacokinetiek van cilostazol is niet geëvalueerd. In theorie is het mogelijk dat de antitrombocytenwerking wordt gewijzigd en dient die zorgvuldig te worden gecontroleerd wanneer cilostazol in combinatie met CYP3A4- en CYP2C19-inductors wordt toegediend.

In klinische onderzoeken leidde roken (dat een inducerend effect heeft op CYP1A2) tot een daling van de plasmaconcentratie van cilostazol met 18%.

Andere mogelijke interacties

Voorzichtigheid is geboden wanneer cilostazol wordt toegediend in combinatie met een ander middel dat de bloeddruk mogelijk verlaagd, omdat de kans bestaat dat er een additief effect voor hypotensie met reflextachycardie kan optreden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van cilostazol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is

niet bekend. <Cilostazolbevattend geneesmiddel> mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

In dieronderzoek is gemeld dat cilostazol in de moedermelk terechtkomt. Het is niet bekend of cilostazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Als gevolg van het potentiële schadelijke effect op de pasgeborene die borstvoeding krijgt van een moeder die wordt behandeld, wordt <cilostazolbevattend geneesmiddel> niet aanbevolen voor gebruik tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

In dieronderzoeken wijzigde cilostazol de vruchtbaarheid niet.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cilostazol kan duizeligheid veroorzaken en patiënten moeten erop attent worden gemaakt dat voorzichtigheid geboden is voordat ze een voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken waren hoofdpijn (bij > 30%), diarree en abnormale stoelgang (elk bij > 15%). Deze bijwerkingen waren gewoonlijk licht tot matig intens; soms konden ze worden verlicht door de dosis te verlagen.

Bijwerkingen die werden gemeld in klinische onderzoeken en tijdens de postmarketingperiode zijn in de tabel hieronder opgenomen.

De frequenties stemmen overeen met: Zeer vaak ($\geq 1/10$)
Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)
Soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100)
Zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De frequenties van bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens de postmarketingperiode worden als niet bekend beschouwd (kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Vaak	Ecchymose
	Soms	Anemie
	Zelden	Verlenging van de bloedingstijd, trombocytose
	Niet bekend	Bloedingsneiging, trombocytopenie, granulocytopenie, agranulocytose, leukopenie, pancytopenie, aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Oedeem (perifeer, gezicht) , anorexia
	Soms	Hyperglykemie, diabetes mellitus

Psychische stoornissen	Soms	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Slapeloosheid, abnormale dromen
	Niet bekend	Parese, hypo-esthesie
Oogaandoeningen	Niet bekend	Conjunctivitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen, tachycardie, angina pectoris, aritmie, ventriculaire extrasystolen
	Soms	Myocardinfarct, atriumfibrilleren, congestief hartfalen, supraventriculaire tachycardie, ventrikeltachycardie, syncope
Bloedvataandoeningen	Soms	Hemorragie in het oog, epistaxis, gastro-intestinale hemorragie, hemorragie niet-gespecificeerd, orthostatische hypotensie
	Niet bekend	Opvliegers, hypertensie, hypotensie, hemorragie in de hersenen, hemorragie in de longen, hemorragie in de spieren, hemorragie in de luchtwegen, subcutane hemorragie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Rinitis, faryngitis
	Soms	Dyspnoe, pneumonie, hoesten
	Niet bekend	Interstitiële pneumonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, abnormale feces
	Vaak	Misselijkheid en braken, dyspepsie, flatulentie, buikpijn
	Soms	Gastritis
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis, leverfunctie abnormaal, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Uitslag, pruritus
	Niet bekend	Eczeem, huiduitslag, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, urticaria
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Soms	Myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Nierfalen, nierfunctiestoornis
	Niet bekend	Hematurie, pollakisurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn op de borst, asthenie
	Soms	Rillingen, malaise
	Niet bekend	Pyrexie, pijn
Onderzoeken	Niet bekend	Urinezuurgehalte verhoogd, bloedureum verhoogd, bloedcreatinine verhoogd

Er werd een stijging van de frequentie van hartkloppingen en perifeer oedeem waargenomen wanneer cilostazol werd gecombineerd met andere vasodilatoren die reflaxtachycardie veroorzaken, bijvoorbeeld dihydropyridinecalciumkanaalblokkers.

De enige bijwerking die leidde tot stopzetting van de behandeling bij $\geq 3\%$ van de met cilostazol behandelde patiënten was hoofdpijn. Andere frequente oorzaken van stopzetting waren hartkloppingen en diarree (beide 1,1%).

Cilostazol als zodanig kan een groter risico op bloedingen inhouden; dit risico kan vergroten door gelijktijdige toediening met een ander middel met datzelfde effect.

Het risico op een intraoculaire bloeding kan groter zijn bij patiënten met diabetes.

Een stijging van de frequentie van diarree en palpitatie is waargenomen bij patiënten ouder dan 70 jaar.

4.9 Overdosering

Informatie over acute overdosering bij de mens is beperkt. De tekenen en symptomen die men kan verwachten, zijn ernstige hoofdpijn, diarree, tachycardie en misschien hartaritmieën.

Patiënten moeten worden opgevolgd en een ondersteunende behandeling krijgen. De maag moet worden gelegegd door braken op te wekken of door een maagspoeling, indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica, trombocytenaggregatieremmer excl. heparine.
ATC-code: B01AC

Met gegevens afkomstig van negen placebogecontroleerde onderzoeken (waarbij 1.634 patiënten werden blootgesteld aan cilostazol) werd aangetoond dat cilostazol het inspanningsvermogen verbetert, zoals beoordeeld met veranderingen in Absolute Claudication Distance (ACD, of maximale loopafstand) en Initial Claudication Distance (ICD, of pijnvrije loopafstand) met een loopbandtest. Na een behandeling van 24 weken verhoogde 100 mg cilostazol tweemaal daags de gemiddelde ACD met 60,4 tot 129,1 meter, terwijl de gemiddelde ICD steeg met 47,3 tot 93,6 meter.

Uit een meta-analyse op basis van gewogen gemiddelde verschillen over de negen onderzoeken bleek dat er in vergelijking met de verbetering die voor placebo werd waargenomen een significante absolute algemene verbetering met 42 m was ten opzichte van de aanvangswaarde voor de maximale

loopafstand (ACD) met 100 mg cilostazol tweemaal daags. Dit stemt overeen met een relatieve verbetering van 100% ten opzichte van placebo. Dit effect bleek lager te zijn bij diabetici dan bij niet-diabetici.

Uit dieronderzoek is gebleken dat cilostazol vasodilaterende effecten heeft; dit werd aangetoond in kleine onderzoeken bij de mens waarbij de doorbloeding in de enkel werd gemeten met spanningsmeter plethysmografie. Cilostazol heeft ook een remmende werking op de proliferatie van gladde spiercellen bij ratten en op de gladde spiercellen bij de mens *in vitro*, en heeft een remmende werking op de vrijgiftreactie van trombocyten van de platelet-derived growth factor en PF-4 in trombocyten bij de mens.

Uit dieronderzoek en onderzoeken bij de mens (*in vivo* en *ex vivo*) is gebleken dat cilostazol een omkeerbare remming van de trombocytenaggregatie veroorzaakt. De remming is doeltreffend tegen diverse aggregatiemiddelen (waaronder bloeddorstroming ['shear stress'], arachidonzuur, collageen, ADP en adrenaline). Bij de mens duurt het remmende effect tot 12 uur; bij stopzetting van de behandeling met cilostazol trad herstel van de aggregatie binnen 48-96 uur op, zonder rebound-hyperaggregabiliteit. Effecten op circulerende plasmalipiden zijn onderzocht bij patiënten die <cilostazolbevattend geneesmiddel> gebruiken. In vergelijking met placebo leidde 100 mg <cilostazolbevattend geneesmiddel> tweemaal daags na 12 weken tot een daling van de triglyceriden met 0,33 mmol/l (15%) en een stijging van de HDL-cholesterol met 0,10 mmol/l (10%).

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase IV-onderzoek werd uitgevoerd ter beoordeling van de effecten van cilostazol op lange termijn, waarbij de nadruk lag op mortaliteit en veiligheid. In totaal werden 1.439 patiënten met claudicatio intermittens en zonder hartfalen behandeld met cilostazol of placebo gedurende maximaal drie jaar. Met betrekking tot de mortaliteit bedroeg na 36 maanden volgens Kaplan-Meier het waargenomen percentage voor gevallen van overlijden met een behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel met een mediane behandelingsduur van 18 maanden met het onderzoeksgeneesmiddel 5,6% (95% BI van 2,8 tot 8,4%) voor cilostazol en 6,8% (95% BI van 1,9 tot 11,5%) voor placebo. Een langdurige behandeling met cilostazol gaf geen aanleiding tot problemen met de veiligheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na meerdere doses van 100 mg cilostazol tweemaal daags bij patiënten met perifeer vaatlijden werd de steady-state binnen 4 dagen bereikt.

De stijging van C_{max} van cilostazol en zijn primaire circulerende metabolieten is minder dan een evenredige stijging met toenemende doses. De AUC voor cilostazol en zijn metabolieten stijgt echter ongeveer evenredig met de dosis.

De schijnbare eliminatiewaardetijd van cilostazol bedraagt 10,5 uur. Er zijn twee hoofdmoleculen, een dehydro-cilostazol en een 4'-trans-hydroxy-cilostazol, die beide een soortgelijke schijnbare halfwaardetijd hebben. De dehydro-molecul heeft een antiaggregerend effect op trombocyten dat 4-7 maal groter is dan die van de moederverbinding, terwijl het effect van de 4'-trans-hydroxy-molecul een vijfde ervan is. Plasmaconcentraties (zoals gemeten aan de hand van de AUC) van de dehydro- en 4'-trans-hydroxy-molecul zijn een concentratie van ~41% en ~12% van cilostazol.

Cilostazol wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door het metabolisme en de daaropvolgende uitscheiding via de urine van de metabolieten. De primaire iso-enzymen die een rol spelen bij het metabolisme zijn cytochroom P-450 CYP3A4, in mindere mate CYP2C19, en in nog mindere mate CYP1A2.

De belangrijkste eliminatieroute is via de urine (74%); de rest wordt met de feces uitgescheiden. De hoeveelheid van onveranderd cilostazol die in de urine wordt uitgescheiden, is niet meetbaar; minder dan 2% van de dosis wordt in de vorm van de dehydro-cilostazolmolecul uitgescheiden. Ongeveer 30% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden in de vorm van de 4'-trans-hydroxy-molecul. De

rest wordt uitgescheiden in de vorm van metabolieten; geen enkele daarvan bedraagt meer dan 5% van het totaal dat wordt uitgescheiden.

Cilostazol wordt voor 95-98% aan eiwit gebonden, hoofdzakelijk aan albumine. De dehydro-metabooliet en 4'-trans-hydroxy-metabooliet worden voor respectievelijk 97,4% en 66% aan eiwit gebonden.

Er is geen bewijs dat cilostazol leidt tot inductie van microsomale leverenzymen.

De farmacokinetiek van cilostazol en zijn metabolieten wordt niet in grote mate beïnvloed door de leeftijd of het geslacht bij gezonde proefpersonen in de leeftijd van 50 tot 80 jaar.

Bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis was de vrije fractie van cilostazol 27% hoger, terwijl zowel C_{max} als AUC respectievelijk 29% en 39% lager waren dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie. De C_{max} en AUC van de dehydro-metabooliet lagen respectievelijk 41% en 47% lager bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie. De C_{max} en AUC van 4'-trans-hydroxy-cilostazol waren 173% en 209% groter bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis. Het geneesmiddel mag niet worden toegediend bij patiënten met een creatinineklaring van < 25 ml/min (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen gegevens over patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis en aangezien cilostazol in sterke mate door leverenzymen wordt gemetaboliseerd, mag het geneesmiddel niet worden gebruikt bij die patiënten (zie rubriek 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cilostazol en diverse van zijn metabolieten zijn fosfodiësterase III-remmers die cyclische AMP-degradatie onderdrukken, wat leidt tot verhoogde cAMP in diverse weefsels, waaronder trombocyten en bloedvaten. Net zoals met andere positieve inotrope en vasodilaterende middelen veroorzaakte cilostazol cardiovasculaire laesies bij honden. Dergelijke laesies werden niet waargenomen bij ratten of apen en worden beschouwd als laesies die specifiek zijn voor een bepaalde diersoort. Onderzoek van de QTc bij honden en apen toonde aan dat er geen verlenging was na toediening van cilostazol of zijn metabolieten.

Mutageniciteitsonderzoeken waren negatief voor bacteriële genmutatie, herstel van bacterieel DNA, genmutatie van cellen van zoogdieren en *in vivo* chromosoomafwijkingen in het beenmerg bij muizen. Bij *in vitro* tests op Chinese hamstercellen van de eierstokken veroorzaakte cilostazol een zwakke, maar significante toename van de frequentie van chromosoomafwijking. Er werden geen ongebruikelijke neoplastische uitkomsten waargenomen met carcinogeniciteitsonderzoeken gedurende twee jaar bij ratten bij orale doses (in de voeding) van maximaal 500 mg/kg/dag en bij muizen bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag.

Bij ratten daalde het gewicht van de foetus tijdens de dracht. Bovendien werd bij hoge doses een stijging waargenomen van het aantal foetussen met uitwendige, viscerale en skeletafwijkingen. Bij lagere doses werd achterstand in verbening waargenomen. Blootstelling tijdens het laatste trimester van de dracht leidde tot een hogere frequentie van doodgeboorten en een lager gewicht bij de nakomelingen. Een hogere frequentie van achterstand in verbening van het sternum werd waargenomen bij konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel, microkristallijn cellulose, carmellosecalcium, hypromellose en magnesiumstearaat.

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 en 168 tabletten evenals ziekenhuisverpakkingen met 70 (5 x 14) tabletten verpakt in pvc/aluminium blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cilostazolbevattend geneesmiddel (zie Bijlage I) 50 mg tabletten

Cilostazolbevattend geneesmiddel (zie Bijlage I) 100 mg tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Cilostazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 50 mg cilostazol.

Elke tablet bevat 100 mg cilostazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 tabletten

28 tabletten

30 tabletten

50 tabletten

56 tabletten

100 tabletten

112 tabletten

168 tabletten

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

{Nationaal te implementeren}

13. PARTIJNUMMER

LOT

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cilostazolbevattend geneesmiddel 50 mg

Cilostazolbevattend geneesmiddel 100 mg

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cilostazolbevattend geneesmiddel (zie Bijlage I) 50 mg tabletten

Cilostazolbevattend geneesmiddel (zie Bijlage I) 100 mg tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Cilostazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

LOT

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Cilostazolbevattend geneesmiddel (zie Bijlage I) 50 mg tabletten **Cilostazolbevattend geneesmiddel (zie Bijlage I) 100 mg tabletten** **Cilostazol**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Cilostazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Cilostazolbevattend geneesmiddel behoort tot een groep van geneesmiddelen die fosfodiësterase type 3-remmers worden genoemd.

Het beschikt over diverse werkingsmechanismen, waaronder het verwijden van sommige bloedvaten en het verminderen van de stollingsactiviteit (klonteren) van sommige bloedcellen (trombocyten genoemd) in uw bloedvaten.

U heeft cilostazolbevattend geneesmiddel voorgeschreven gekregen voor 'claudicatio intermittens'. Claudicatio intermittens is een krampachtige pijn in uw benen wanneer u loopt en wordt veroorzaakt doordat er onvoldoende bloed naar uw benen wordt gevoerd. Cilostazolbevattend geneesmiddel kan ertoe leiden dat u een langere afstand kunt lopen zonder pijn te hebben, doordat het de bloedsomloop in uw benen verbetert. Cilostazol wordt uitsluitend aanbevolen voor patiënten bij wie de symptomen niet voldoende zijn verbeterd na wijziging van de leefstijl (zoals stoppen met roken en meer beweging) en na andere aangewezen interventies. Het is belangrijk dat u de in uw leefstijl aangebrachte wijzigingen voortzet terwijl u cilostazol gebruikt.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch (overgevoelig) voor cilostazol of een van de andere stoffen die in het cilostazolbevattend geneesmiddel zitten
- U heeft de aandoening 'hartfalen'.
- U heeft aanhoudende pijn op de borst in rusttoestand, of heeft een "hartaanval" of een hartoperatie in de laatste zes maanden gehad.
- U heeft nu black-outs als gevolg van een hartaandoening of heeft die in het verleden gehad, of u heeft ernstige stoornissen van de hartslag.
- U weet dat u een aandoening heeft die tot een groter risico op bloedingen of blauwe plekken leidt, zoals:
 - actieve maagzweer (maagzweren).
 - beroerte in de laatste zes maanden.

- problemen met uw ogen als u diabetes heeft.
- als uw bloeddruk niet goed onder controle is.
- als u zowel acetylsalicylzuur als clopidogrel gebruikt, of een combinatie van twee of meer geneesmiddelen waardoor u mogelijk een groter risico loopt op een bloeding [als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts of apotheker].
- U heeft een ernstige nieraandoening, of een matige of ernstige leveraandoening.
- U bent zwanger.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u cilostazolbevattend geneesmiddel gebruikt, moet u ervoor zorgen dat uw arts het weet:

- als u een ernstige hartaandoening heeft of eventuele problemen met uw hartslag.
- als u problemen heeft met uw bloeddruk.

Tijdens een behandeling met <cilostazolbevattend geneesmiddel> moet u voor het volgende zorgen:

- Als u een operatie moet ondergaan, met inbegrip van een tand laten trekken, moet u uw arts of tandarts vertellen dat u <cilostazolbevattend geneesmiddel> gebruikt.
- Als u gemakkelijk blauwe plekken of een bloeding krijgt, moet u het gebruik van <cilostazolbevattend geneesmiddel> stopzetten en uw arts raadplegen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast cilostazolbevattend geneesmiddel nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker voordat u cilostazolbevattend geneesmiddel gaat gebruiken. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Vertel het met name uw arts als u een aantal geneesmiddelen gebruikt die gewoonlijk worden gebruikt om pijnlijke aandoeningen en/of ontstekingen van spieren of gewrichten te behandelen, of als u geneesmiddelen gebruikt om de bloedstolling te verminderen. Deze geneesmiddelen omvatten:

- acetylsalicylzuur
- clopidogrel
- anticoagulantia (bijvoorbeeld warfarine, dabigatran, rivaroxaban, apixaban of heparines met een laag molecuulgewicht).

Als u dergelijke geneesmiddelen in combinatie met cilostazolbevattend geneesmiddel gebruikt, is het mogelijk dat uw arts enkele routinematige bloedtests uitvoert.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen een invloed hebben op het effect van cilostazolbevattend geneesmiddel wanneer ze samen worden gebruikt. Ze kunnen ertoe leiden dat ofwel de bijwerkingen van cilostazolbevattend geneesmiddel toenemen of dat cilostazolbevattend geneesmiddel minder doeltreffend is. Cilostazolbevattend geneesmiddel kan eenzelfde invloed hebben op andere geneesmiddelen. Voordat u cilostazolbevattend geneesmiddel gaat gebruiken, moet u het uw arts vertellen als u een van de volgende gebruikt:

- erytromycine, claritromycine of rifampicine (antibiotica)
- ketoconazol (voor het behandelen van schimmelinfecties)
- omeprazol (voor het behandelen van te veel zuur in de maag)
- diltiazem (voor het behandelen van hoge bloeddruk of pijn op de borst)
- cisapride (voor het behandelen van maagaandoeningen)
- lovastatine, simvastatine of atorvastatine (voor het behandelen van hoge cholesterol in het bloed)
- halofantrine (voor het behandelen van malaria)
- pimozide (voor het behandelen van geestelijke ziekten)
- ergotderivaten (voor het behandelen van migraine, bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine)
- carbamazepine of fenytoïne (voor het behandelen van stuipen)
- sint-janskruid (een kruidenbehandeling)

Als u twijfelt of dit van toepassing is op uw geneesmiddelen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Voordat u cilostazolbevattend geneesmiddel gaat gebruiken, moet u uw arts het vertellen als u geneesmiddelen gebruikt voor hoge bloeddruk omdat cilostazolbevattend geneesmiddel een extra verlagend effect op uw bloeddruk kan hebben. Als uw bloeddruk te snel daalt, kan dit een snelle hartslag veroorzaken. Deze geneesmiddelen omvatten:

- Diuretica (bijvoorbeeld hydrochloorthiazide, furosemide)
- calciumkanaalblokkers (bijvoorbeeld verapamil, amlodipine)
- ACE-remmers (bijvoorbeeld captopril, lisinopril)
- angiotensine II-receptorblokkers (bijvoorbeeld valsartan, candesartan)
- bètablokkers (bijvoorbeeld labetalol, carvedilol).

Het is best mogelijk dat u de hierboven vermelde geneesmiddelen in combinatie met cilostazolbevattend geneesmiddel mag gebruiken; uw arts zal kunnen bepalen wat voor u geschikt is.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Tabletten van cilostazolbevattend geneesmiddel moeten 30 minuten vóór het ontbijt en de avondmaaltijd worden ingenomen.

Neem uw tabletten altijd met water in.

Zwangerschap en borstvoeding

Cilostazolbevattend geneesmiddel mag **NIET** tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Voor moeders die borstvoeding geven, wordt het gebruik van cilostazolbevattend geneesmiddel **NIET AANBEVOLEN**.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Cilostazolbevattend geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt nadat u tabletten van cilostazolbevattend geneesmiddel heeft ingenomen, mag u **GEEN** voertuig besturen en mag u **GEEN** gereedschap of machines gebruiken en moet u uw arts of apotheker raadplegen.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

- Gebruik cilostazolbevattend geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- De gebruikelijke dosis is twee tabletten van 50 mg tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds). Voor ouderen hoeft deze dosis niet te worden aangepast. Uw arts kan echter een lagere dosis voorschrijven als u andere geneesmiddelen gebruikt die een invloed kunnen hebben op het effect van <cilostazolbevattend geneesmiddel>.
- De gebruikelijke dosis is één tablet van 100 mg tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds). Voor ouderen hoeft deze dosis niet te worden aangepast. Uw arts kan echter een lagere dosis voorschrijven als u andere geneesmiddelen gebruikt die een invloed kunnen hebben op <cilostazolbevattend geneesmiddel>.
- Tabletten van cilostazolbevattend geneesmiddel moeten 30 minuten vóór het ontbijt en de avondmaaltijd worden ingenomen. Neem uw tabletten altijd met water in.

Soms is het mogelijk dat u de voordelen van het gebruik van cilostazolbevattend geneesmiddel binnen 4-12 weken van de behandeling voelt. Uw arts zal na een behandeling van 3 maanden uw voortgang evalueren en kan u het advies geven de behandeling met cilostazol stop te zetten als het effect van de behandeling onvoldoende is.

Cilostazolbevattend geneesmiddel is niet geschikt voor kinderen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u om een bepaalde reden meer tabletten van cilostazolbevattend geneesmiddel heeft ingenomen dan u zou mogen, kunt u tekenen en symptomen hebben zoals hevige hoofdpijn, diarree, een daling van de bloeddruk en onregelmatigheden in uw hartslag.

Als u meer tabletten dan uw voorgeschreven dosis heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of het plaatselijke ziekenhuis. Denk eraan de verpakking mee te nemen, zodat duidelijk is welk geneesmiddel u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis bent vergeten, hoeft u zich geen zorgen te maken; wacht tot het tijd is om uw volgende tablet van de volgende dosis in te nemen en ga dan door zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met het gebruik van cilostazolbevattend geneesmiddel is het mogelijk dat u opnieuw pijn in uw benen krijgt of dat die verergert. Daarom mag u het gebruik van cilostazolbevattend geneesmiddel pas stopzetten als u bijwerkingen opmerkt die dringend medische hulp vereisen (zie rubriek 4) of als uw arts u dat zegt.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook cilostazolbevattend geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, heeft u mogelijk dringend medische hulp nodig. Stop het gebruik van cilostazolbevattend geneesmiddel en neem onmiddellijk contact op met een arts of ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

- beroerte
- hartaanval
- hartklachten die kortademigheid of een opgezwollen enkel kunnen veroorzaken
- onregelmatige hartslag (nieuw of erger)
- waarneembare bloeding
- gemakkelijk blauwe plekken krijgen
- ernstige ziekte met blaarvorming op de huid, ter hoogte van mond, ogen en geslachtsorganen
- gele verkleuring van de huid of het wit van de ogen veroorzaakt door lever- of bloedproblemen (geelzucht)

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u koorts of keelpijn heeft. Het is mogelijk dat u enkele bloedtests moet ondergaan; uw arts zal uw verdere behandeling bepalen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met cilostazolbevattend geneesmiddel. Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (treffen meer dan 1 op de 10 personen):

- hoofdpijn
- abnormale stoelgang
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen (treffen minder dan 1 op de 10, maar meer dan 1 op de 100 personen)

- snelle hartslag

- bonzend hart (hartkloppingen)
- pijn op de borst
- duizeligheid
- keelpijn
- loopneus (rinitis)
- buikpijn
- buikklachten (spijsverteringsklachten)
- een ziek gevoel (misselijkheid) of ziek zijn (braken)
- verminderde eetlust (anorexia)
- in extreme mate boeren of winden laten (flatulentie)
- opgezwollen enkels, voeten of gezicht
- huiduitslag of veranderingen in het uiterlijk van de huid
- jeukende huid
- bloeding in de vorm van vlekken in de huid
- algeheel gevoel van zwakte

Soms voorkomende bijwerkingen (treffen minder dan 1 op de 100, maar meer dan 1 op de 1.000 personen)

- hartaanval
- onregelmatige hartslag (nieuw of erger)
- hartproblemen die kunnen leiden tot kortademigheid of opgezwollen enkels
- longontsteking
- hoesten
- rillingen
- onverwachte bloeding
- bloedingsneiging (bijvoorbeeld van de maag, ogen of spieren, bloedneus en bloed ophoesten of bloed in de urine)
- daling van het aantal rode bloedcellen in het bloed
- duizeligheid bij het rechtop gaan staan
- flauwvallen
- angst
- slaapproblemen
- ongebruikelijke dromen
- allergische reactie
- acute en chronische pijnen
- diabetes en verhoogd suikergehalte in het bloed
- maagpijn (gastritis)
- malaise

Personen met diabetes kunnen een groter risico lopen op een bloeding in het oog.

Zelden voorkomende bijwerkingen (treffen minder dan 1 op de 1.000, maar meer dan 1 op de 10.000 personen):

- neiging tot bloeding die langer duurt dan gebruikelijk
- stijging van het aantal bloedplaatjes in het bloed
- problemen met de nieren

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens het gebruik van cilostazolbevattend geneesmiddel, maar het is niet bekend hoe vaak ze kunnen voorkomen:

- veranderingen in de bloeddruk
- daling van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes in uw bloed
- ademhalingsproblemen
- moeilijkheden bij het bewegen

- koorts
- opvliegers
- eczeem en andere soorten huiduitslag
- verminderd gevoel in de huid
- tranende of prikkende ogen (conjunctivitis)
- oorsuizingen (tinnitus)
- leverproblemen, waaronder hepatitis
- veranderingen in de urine

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Cilostazolbevattend geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik cilostazolbevattend geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

[nationaal te implementeren]

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cilostazol. Eén tablet bevat 50 mg cilostazol.
- De werkzame stof in dit middel is cilostazol. Eén tablet bevat 100 mg cilostazol.
- De andere stoffen in dit middel zijn maïszetmeel, microkristallijn cellulose, carmellosecalcium, hypromellose en magnesiumstearaat.

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet cilostazolbevattend geneesmiddel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De tablet van cilostazolbevattend geneesmiddel 50 mg is een witte, ronde, platte tablet met de inscriptie “OG31” aan één zijde.

De tablet van cilostazolbevattend geneesmiddel 100 mg is een witte, ronde, platte tablet met de inscriptie “OG30” aan één zijde.

Uw geneesmiddel wordt afgeleverd in verpakkingen van 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 of 168 tabletten of ziekenhuisverpakkingen met 70 (5 x 14) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Frankrijk	< Médicament contenant du cilostazol > 50 mg comprimé
Duitsland	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 50 mg Tabletten
Italië	< Medicinale contenente cilostazolo > 50 mg compresse
Spanje	< Medicamento que contiene cilostazol > 50 mg comprimidos
Zweden	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 50 mg tabletter
Groot-Brittannië	< Cilostazol-containing medicinal product > 50 mg tablets
Frankrijk	< Médicament contenant du cilostazol > 100 mg comprimé
Duitsland	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 100 mg Tabletten
Italië	< Medicinale contenente cilostazolo > 100 mg compresse
Spanje	< Medicamento que contiene cilostazol > 100 mg comprimidos
Zweden	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 100 mg tabletter
Groot-Brittannië	< Cilostazol-containing medicinal product > 100 mg tablets

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]