

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Medicament care conține cilostazol (vezi Anexa I) 50 mg tablete

Medicament care conține cilostazol (vezi Anexa I) 100 mg tablete

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O tabletă conține 50 mg de cilostazol.

O tabletă conține 100 mg de cilostazol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Tabletă

Tablete de formă rotundă și culoare albă, plate, având imprimat „OG31” pe una dintre fețe.

Tablete de formă rotundă și culoare albă, plate, având imprimat „OG30” pe una dintre fețe.

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

<Medicamentul care conține cilostazol> este indicat pentru prelungirea distanțelor maxime de mers parcurse fără dureri de pacienții cu claudicație intermitentă, care nu prezintă dureri în stare de repaus și nu manifestă semne de necroză a țesutului periferic (boală arterială periferică stadiul II Fontaine). <Medicamentul care conține cilostazol> este indicat pentru utilizare ca tratament de linia a doua, la pacienți la care modificările stilului de viață (inclusiv renunțarea la fumat și programele de exerciții fizice [sub supraveghere] și alte forme adecvate de intervenție nu au reușit să le amelioreze suficient simptomele de claudicație intermitentă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de cilostazol este de 100 mg de două ori pe zi. Cilostazol trebuie luat cu 30 de minute înainte de micul dejun și, respectiv, de masa de seară. S-a arătat că administrarea cilostazol împreună cu alimente duce la creșterea concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) ale cilostazol, ceea ce se poate asocia cu o frecvență crescută a reacțiilor adverse.

Administrarea cilostazol trebuie inițiată de către medici cu experiență în tratamentul claudicației intermitente (vezi pct. 4.4).

Medicul trebuie să reevalueze pacientul după 3 luni de tratament, având în vedere oprirea tratamentului cu cilostazol dacă se observă un efect inadecvat sau dacă simptomele nu s-au ameliorat. Pacienții aflați în tratament cu cilostazol trebuie să mențină în continuare modificările aduse stilului de viață (renunțarea la fumat și exercițiile fizice), precum și intervențiile farmacologice (cum este

tratamentul antiplachetar și hipolipemiant) pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Cilostazol nu este un înlocuitor al acestor tratamente.

Se recomandă reducerea dozei la 50 mg de două ori pe zi la pacienții cărora li se administrează medicamente cu efect puternic inhibitor asupra CYP3A4, ca de exemplu unele macrolide, antifungice azolice, inhibitori de protează, sau medicamente care inhibă puternic CYP2C19, ca de exemplu omeprazol (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârstnici

Nu există cerințe speciale privind administrarea la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu un clearance al creatininei > 25 ml/min. Cilostazol este contraindicat la pacienții cu un clearance al creatininei ≤ 25 ml/min.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu boală hepatică ușoară. Nu există date disponibile la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Deoarece cilostazol este metabolizat extensiv de enzimele hepatice, este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută la cilostazol sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență renală severă: clearance-ul creatininei ≤ 25 ml/min
- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Sarcină
- Pacienți cu orice predispoziție hemoragică cunoscută (de exemplu, ulcer peptic activ, AVC hemoragic recent [în ultimele șase luni], retinopatie diabetică proliferativă, hipertensiune arterială slab controlată)
- Pacienți cu orice antecedente de tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară sau ectopie ventriculară multifocală, adecvat tratate sau nu, și pacienți care prezintă prelungirea intervalului QTc
- Pacienți cu tahiaritmie severă în antecedente
- Pacienți tratați concomitent cu două sau mai multe medicamente suplimentare, antiplachetare sau anticoagulante (de exemplu, acid acetilsalicilic, clopidogrel, heparină, warfarină, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban sau apixaban)
- Pacienți cu angină pectorală instabilă, infarct miocardic produs în ultimele 6 luni sau intervenție coronariană în ultimele 6 luni.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Indicația tratamentului cu cilostazol trebuie stabilită cu precauție avându-se în vedere și alte opțiuni de tratament, cum este revascularizarea.

Dat fiind mecanismul său de acțiune, cilostazol poate induce tahicardie, palpitații, tahiaritmie și/sau hipotensiune arterială. Creșterea frecvenței cardiace asociate cu cilostazol este de aproximativ 5 până la 7 bpm; la pacienții cu risc acest lucru poate avea drept consecință inducerea anginei pectorale.

Pe durata tratamentului cu cilostazol, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților care pot avea risc ridicat de evenimente adverse grave la nivel cardiac ca urmare a creșterii frecvenței cardiace, de exemplu pacienții cu boală coronariană stabilă, iar utilizarea cilostazol este contraindicată la pacienții cu angină pectorală instabilă, sau infarct miocardic/intervenție coronariană în ultimele 6 luni, sau antecedente de tahiaritmii severe (vezi pct. 4.3).

Se impune prudență în cazul prescrierii cilostazol la pacienți cu ectopie atrială sau ventriculară, și la pacienți cu fibrilație atrială sau flutter atrial.

Pacienții trebuie avertizați să raporteze orice episod hemoragic sau apariție cu ușurință a echimozelor în timpul tratamentului. În caz de sângerare la nivelul retinei, administrarea cilostazol trebuie oprită. Consultați pct. 4.3 și 4.5 pentru mai multe informații privind riscurile de sângerare.

Dat fiind efectul inhibitor al cilostazol asupra agregării plachetare, este posibil să apară un risc crescut de hemoragie în contextul unei intervenții chirurgicale (inclusiv în cazul unor măsuri invazive minore, cum ar fi o extracție dentară). Dacă unui pacient urmează să i se efectueze o intervenție chirurgicală electivă, iar efectul antiplachetar nu este necesar, tratamentul cu cilostazol trebuie oprit cu 5 zile înainte de intervenția chirurgicală.

Au fost raportate rar sau foarte rar cazuri de anomalii hematologice, inclusiv trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză, pancitopenie și anemie aplastică (vezi pct. 4.8). Cei mai mulți dintre pacienți și-au revenit după întreruperea cilostazol. Totuși, unele cazuri de pancitopenie și anemie aplastică au avut consecințe fatale.

Pe lângă raportarea episoadelor hemoragice și apariției cu ușurință a echimozelor, pacienții trebuie avertizați să raporteze fără întârziere orice alte semne cum ar fi pirexia și faringita, care ar putea sugera, de asemenea, dezvoltarea incipientă a discraziilor sanguine. Este necesară efectuarea unei hemograme complete în cazul în care se suspicionează o infecție sau dacă există orice alte semne clinice de discrazie sanguină. Administrarea cilostazol trebuie oprită imediată dacă există evidențe clinice sau de laborator cu privire la anomalii hematologice.

În cazul pacienților la care se administrează inhibitori puternici ai CYP3A4 sau CYP2C19, s-a evidențiat o creștere a concentrațiilor de cilostazol la nivel plasmatic. În astfel de cazuri, se recomandă o doză de cilostazol de 50 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.5 pentru mai multe informații).

Se recomandă prudență în administrarea cilostazol concomitent cu orice alt produs care are potențialul de a scădea tensiunea arterială datorită posibilității de manifestare a unui efect hipotensiv suplimentar cu tahicardie reflexă. Consultați, de asemenea, pct. 4.8.

Se impune prudență în cazul administrării cilostazol concomitent cu alte produse care inhibă agregarea plachetară. Consultați pct. 4.3 și 4.5.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai agregării plachetare

Cilostazol este un inhibitor PDE III cu acțiune antiplachetară. Într-un studiu clinic efectuat cu subiecți sănătoși, administrarea cilostazol în doză de 150 mg de două ori pe zi timp de cinci zile nu a avut ca urmare prelungirea timpului de sângerare.

Acidul acetilsalicilic (AAS)

Administrarea de scurtă durată (≤ 4 zile) a AAS în același timp cu cilostazol a indicat o creștere cu 23-25% a inhibării agregării plachetare *ex vivo* indusă de ADP, în comparație cu administrarea AAS în monoterapie.

Nu au existat în aparență tendințe spre o frecvență crescută a efectelor adverse de tip hemoragic la pacienții tratați cu cilostazol și AAS, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo și doze echivalente de AAS.

Clopidogrel și alte medicamente antiplachetare

Administrarea concomitentă de cilostazol și clopidogrel nu a avut niciun efect asupra numărului de trombocite, timpului de protrombină (PT) sau timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT). Toți subiecții sănătoși din studiu au prezentat un timp mai îndelungat de sângerare sub tratament doar cu clopidogrel, iar administrarea concomitentă de cilostazol nu a avut ca urmare niciun efect suplimentar semnificativ asupra duratei de sângerare. Se recomandă prudență în cazul administrării cilostazol concomitent cu orice medicament care inhibă agregarea plachetară. La anumite intervale de timp, trebuie avută în vedere monitorizarea duratei de sângerare. Tratamentul cu cilostazol este contraindicat în cazul pacienților la care se administrează două sau mai multe medicamente antiplachetare/anticoagulante suplimentare (vezi pct. 4.3).

O frecvență crescută a hemoragiilor a fost observată în cazul utilizării concomitente de clopidogrel, AAS și cilostazol în studiul CASTLE.

Anticoagulante orale cum este warfarina

În cadrul unui studiu clinic cu doză unică, nu s-a observat nicio inhibare a metabolismului warfarinei și niciun efect asupra parametrilor de coagulare (PT, aPTT, durata sângerării). Cu toate acestea, se recomandă prudență în cazul pacienților care primesc tratament atât cu cilostazol cât și cu un produs anticoagulant, și este necesară monitorizarea frecventă pentru reducerea posibilității sângerării. Tratamentul cu cilostazol este contraindicat în cazul pacienților la care se administrează două sau mai multe medicamente antiplachetare/anticoagulante suplimentare (vezi pct. 4.3)

Inhibitori ai enzimelor citocromului P-450 (CYP)

Cilostazol este metabolizat extensiv de enzimele CYP, în particular CYP3A4 și CYP2C19, și într-o măsură mai mică de CYP1A2. Metabolitul dihidro, care are de 4-7 ori mai mult eficiența cilostazol în inhibarea agregării plachetare, pare să se formeze în principal sub acțiunea CYP3A4. Metabolitul 4'-trans-hidroxi, a cărui eficiență este cât o cincime din cea exercitată de cilostazol, pare să se formeze în principal sub acțiunea CYP2C19. Prin urmare, medicamentele care inhibă CYP3A4 (de exemplu, unele macrolide, antifungice azolice, inhibitori de protează) sau CYP2C19 (cum sunt inhibitorii pompei de protoni, IPP) măresc activitatea farmacologică totală și ar putea avea capacitatea de a potența efectele nedorite ale cilostazol. În consecință, pentru pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 sau CYP2C19, doza recomandată este de 50 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Administrarea cilostazol concomitent cu eritromicină (un inhibitor al CYP3A4) a avut ca urmare o creștere a ASC cilostazol cu 72%, însoțită de o creștere cu 6% a ASC a metabolitului dihidro, și o creștere cu 119% a ASC a metabolitului 4'-trans-hidroxi.

Pe baza ASC, activitatea farmacologică totală a cilostazol crește cu 34% în cazul administrării concomitente cu eritromicina. Conform acestor date, doza recomandată de cilostazol este de 50 mg de două ori pe zi în prezența eritromicinei și a unor medicamente similare (de exemplu, claritromicina).

Administrarea ketoconazolului (un puternic inhibitor al CYP3A4) concomitent cu cilostazol a avut ca urmare o creștere cu 117% a ASC cilostazol, însoțită de o scădere cu 15% a ASC a metabolitului dihidro și o creștere cu 87% a ASC a metabolitului 4'-trans-hidroxi. Pe baza ASC, activitatea farmacologică totală a cilostazol crește cu 35% în cazul administrării concomitente cu ketoconazol. Conform acestor date, doza recomandată de cilostazol este de 50 mg de două ori pe zi în prezența ketoconazolului și a unor medicamente similare (de exemplu, itraconazol).

Administrarea cilostazol concomitent cu diltiazem (un inhibitor slab al CYP3A4) a avut ca urmare o creștere a ASC cilostazol cu 44%, însoțită de o creștere cu 4% a ASC a metabolitului dihidro, și o creștere cu 43% a ASC a metabolitului 4'-trans-hidroxi. Pe baza ASC, activitatea farmacologică totală

a cilostazol crește cu 19% în cazul administrării concomitente cu diltiazem. Conform acestor date, nu este necesară nicio ajustare a dozei.

Administrarea unei singure doze de cilostazol 100 mg cu 240 ml de suc de grepfrut (un inhibitor al CYP3A4 la nivel intestinal) nu a avut un efect notabil asupra farmacocineticii cilostazol. Conform acestor date, nu este necesară nicio ajustare a dozei. Un efect clinic relevant asupra acțiunii cilostazol este totuși posibil în cazul consumului unor cantități mai mari de suc de grepfrut.

Administrarea cilostazol cu omeprazol (un inhibitor al CYP2C19) a determinat creșterea ASC cilostazol cu 22%, însoțită de o creștere cu 68% a ASC a metabolitului dihidro și o reducere de 36% a ASC a metabolitului 4'-trans hidroxi. Pe baza ASC, activitatea farmacologică totală crește cu 47% în cazul administrării concomitente cu omeprazol. Conform acestor date, doza recomandată de cilostazol este de 50 mg de două ori pe zi în prezența omeprazolului.

Substrate pentru enzimele citocromului P-450

S-a arătat că cilostazol determină creșterea cu 70% a ASC lovastatin (substrat sensibil pentru CYP3A4) și a acidului său β-hidroxi. Se recomandă prudență în cazul administrării cilostazol concomitent cu substrate pentru CYP3A4 cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, cisaprid, halofantrină, pimozid, derivați ergotici). Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu statine metabolizate de CYP3A4, de exemplu, simvastatin, atorvastatin și lovastatin.

Inductori ai enzimelor citocromului P-450

Efectul inductorilor CYP3A4 și CYP2C19 (cum sunt carbamazepina, fenitoin, rifampicin și St. John's wort) asupra farmacocineticii cilostazol nu a fost evaluat încă. Teoretic, efectul antiplachetar se poate modifica, și trebuie monitorizat cu atenție în situația administrării cilostazol concomitent cu inductori CYP3A4 și CYP2C19.

În studiile clinice, s-a constatat că fumatul (cu efect inductor al CYP1A2) a determinat scăderea concentrațiilor plasmatice ale cilostazol cu 18%.

Alte interacțiuni posibile

Se impune prudență în cazul administrării cilostazol concomitent cu un alt medicament care are potențialul de a scădea tensiunea arterială datorită posibilității de manifestare a unui efect hipotensiv suplimentar cu tahicardie reflexă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea cilostazol la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. <Medicamentul care conține cilostazol> nu poate fi utilizat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Trecerea cilostazol în laptele matern a fost raportată în studiile efectuate la animale. Nu se cunoaște dacă cilostazol se excretă în laptele uman. Dat fiind efectul nociv potențial asupra nou-născutului alăptat în condițiile în care mama primește tratament cu cilostazol, utilizarea <medicamentului care conține cilostazol> nu este recomandată în timpul alăptării.

Fertilitatea

În studiile efectuate la animale, nu s-a evidențiat niciun efect al cilostazol de afectare a fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cilostazol poate cauza amețeli, și prin urmare pacienții trebuie avertizați să acționeze cu prudență înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice au fost cefalee (la > 30% dintre subiecți), diaree și scaune anormale (fiecare la > 15% dintre subiecți). Aceste reacții au fost de obicei de intensitate ușoară până la moderată, și au fost uneori atenuate prin reducerea dozei.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice și în perioada ulterioară punerii pe piață sunt incluse în tabelul de mai jos.

Frecvențele corespund astfel:	Foarte frecvente	($\geq 1/10$)
	Frecvente	(între $\geq 1/100$ și $< 1/10$)
	Mai puțin frecvente	(între $\geq 1/1,000$ și $< 1/100$)
	Rare	(între $\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$)
	Foarte rare	($< 1/10,000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Se consideră că reacțiile observate în perioada ulterioară punerii pe piață a medicamentului sunt de frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Echimoză
	Mai puțin frecvente	Anemie
	Rare	Durată prelungită de sângerare, trombocitemie
	Cu frecvență nec.	Tendință de sângerare, trombocitopenie, granulocitopenie, agranulocitoză, leucopenie, pancitopenie, anemie aplastică
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacție alergică
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Edem (periferic, facial), anorexie
	Mai puțin frecvente	Hiperglicemie, diabet zaharat
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeli
	Mai puțin frecvente	Insomnie, vise nefirești
	Cu frecvență nec.	Pareză, hipoestezie

Tulburări oculare	Cu frecvență nec.	Conjunctivită
Tulburări acustice și vestibulare	Cu frecvență nec.	Tinitus
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații, tahicardie, angină pectorală, aritmii, extrasistole ventriculare
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă, tahicardie supraventriculară, tahicardie ventriculară, sincopă
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hemoragie oculară, epistaxis, hemoragie gastrointestinală, hemoragie nespecificată, hipotensiune ortostatică
	Cu frecvență nec.	Bufeuri, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, hemoragie cerebrală, hemoragie pulmonară, hemoragie musculară, hemoragie la nivelul căilor respiratorii, hemoragie subcutanată
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Rinită, faringită
	Mai puțin frecvente	Dispnee, pneumonie, tuse
	Cu frecvență nec.	Pneumonie interstițială
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree, aspect anormal al materiilor fecale
	Frecvente	Greață și vărsături, dispepsie, flatulență, durere abdominală
	Mai puțin frecvente	Gastrită
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență nec.	Hepatită, funcție hepatică anormală, icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție tranzitorie, prurit
	Cu frecvență nec.	Eczemă, erupții pe piele, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Insuficiență renală, disfuncție renală
	Cu frecvență nec.	Hematurie, polakiurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere toracică, astenie
	Mai puțin frecvente	Frisoane reci, stare de disconfort general
	Cu frecvență nec.	Pirexie, durere

Investigații diagnostice	Cu frecvență nec. Nivel crescut al acidului uric, creșterea ureei sanguine, creșterea creatininei sanguine
--------------------------	--

O creștere a frecvenței palpitațiilor și edemului periferic a fost observată în cazul administrării cilostazol în asociere cu alte vasodilatatoare care cauzează tahicardia reflexă, de exemplu, blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridină.

Singurul eveniment advers care a determinat întreruperea tratamentului la $\geq 3\%$ dintre pacienții tratați cu cilostazol a fost cefaleea. Alte cauze frecvente ale întreruperii tratamentului au inclus palpitațiile și diareea (ambele 1,1%).

Cilostazol *per se* poate comporta un risc crescut de sângerare, risc care poate fi potențat în urma administrării concomitente cu orice alt produs care are același potențial.

Riscul de hemoragie intraoculară poate fi crescut la pacienții diabetici.

La pacienții cu vârsta peste 70 de ani s-a constatat o creștere a frecvenței cazurilor de diaree și palpitații.

4.9 Supradozaj

Există informații limitate referitoare la supradozajul acut la om. Semnele și simptomele pot fi anticipate ca fiind cefalee severă, diaree, tahicardie și posibil aritmii cardiace.

Pacienții trebuie menținuți sub observație și este necesară administrarea unui tratament simptomatic. Conținutul stomacului trebuie evacuat prin inducerea vărsăturilor sau prin lavaj gastric, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, inhibitori ai agregării plachetare, exclusiv heparina. Codul ATC: B01AC

Pe baza datelor obținute în nouă studii controlate cu placebo (în care 1.634 pacienți au fost expuși la cilostazol), s-a demonstrat că cilostazol îmbunătățește capacitatea de efort fizic determinată pe baza modificărilor Distanței Absolute în Claudicație (DAC, sau distanța maximă de mers) și Distanței Inițiale în Claudicație (DIC, sau distanța de mers fără dureri) pe banda rulantă de testare. După 24 de săptămâni de tratament cu cilostazol 100 mg de două ori pe zi, s-a înregistrat creșteri ale valorilor DAC medii între 60,4 și 129,1 metri, și în același timp creșteri ale valorilor DIC medii încadrate între 47,3 și 93,6 metri.

O meta-analiză realizată pe baza diferențelor dintre mediile ponderate la nivelul celor nouă studii a indicat existența unei ameliorări totale absolute post-referință la o valoare semnificativă de 42 m în ceea ce privește distanța maximă de mers (DAC) în cazul tratamentului cu cilostazol 100 mg de două ori pe zi, față de ameliorarea observată la pacienții cu tratament placebo. Aceasta corespunde unei ameliorări relative de 100% față de placebo. Aparent, acest efect a fost mai scăzut la diabetici față de non-diabetici.

Studiile la animale au evidențiat efectele vasodilatatoare ale cilostazol, acest lucru fiind demonstrat și în studii de mică anvergură efectuate cu subiecți umani, în care fluxul sanguin la nivelul gleznei a fost măsurat prin pletismografie cu traductor tensiometric. De asemenea, cilostazol inhibă proliferarea celulelor musculare netede la șobolan și a celulelor musculare netede umane *in vitro*, și inhibă reacția de eliberare a factorului de creștere derivat din trombocite și PF-4 la nivelul trombocitelor umane.

Studiile efectuate la animale și la om (*in vivo* și *ex vivo*) au evidențiat faptul că cilostazol cauzează inhibarea reversibilă a agregării plachetare. Inhibarea este eficace împotriva unei serii de agenți agreganți (inclusiv stresul de forfecare, acidul arahidonic, colagenul, ADP și adrenalina); la om efectul de inhibare durează până la 12 ore, iar după oprirea administrării cilostazol, recuperarea agregării se produce în decurs de 48-96 de ore, fără rebound cu hiperagregabilitate. Efectele asupra lipidelor plasmaticice circulante au fost examinate la pacienții tratați cu <medicamentul care conține cilostazol>. După 12 săptămâni, comparativ cu placebo, tratamentul cu <medicamentul care conține cilostazol> 100 mg de două ori pe zi a determinat o reducere a trigliceridelor de 0,33 mmol/l (15%) și o creștere a HDL-colesterolului de 0,10 mmol/l (10%).

Un studiu de fază IV, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a fost efectuat pentru evaluarea efectelor cilostazol pe termen lung, cu accent pe mortalitate și siguranță. În total, 1.439 de pacienți cu claudicație intermitentă și fără insuficiență cardiacă au fost tratați cu cilostazol sau placebo pe o perioadă de până la trei ani. În ceea ce privește mortalitatea, rata evenimentelor de deces observate în decurs de 36 de luni de tratament cu medicamentul studiului, pe baza curbelor Kaplan-Meier, la un timp median de administrare a medicamentului studiului de 18 luni, a fost de 5,6% (CI 95% între 2,8 și 8,4%) pentru cilostazol și de 6,8% (CI 95% între 1,9 și 11,5%) pentru placebo. Tratamentul de lungă durată cu cilostazol nu a ridicat probleme privind siguranța.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea de doze multiple de cilostazol 100 mg de două ori pe zi la pacienți cu boală vasculară periferică, starea de echilibru este obținută în decurs de 4 zile.

Valoarea C_{max} pentru cilostazol și metaboliții săi circulanți principali cresc sub-proportional odată cu creșterea dozei. Cu toate acestea, ASC pentru cilostazol și metaboliții săi crește aproximativ proporțional cu doza.

Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru cilostazol este de 10,5 ore. Există doi metaboliți majori, un dihidro-cilostazol și un 4'-trans-hidroxi cilostazol, ambii având timpi aparenti similari de înjumătățire prin eliminare. Metabolitul dihidro are o acțiune antiagregare plachetară de 4-7 ori mai puternică decât compusul original, iar metabolitul 4'-trans-hidroxi este de cinci ori mai puțin activ. Concentrațiile plasmaticice (măsurate prin ASC) ale metaboliților dihidro și 4'-trans-hidroxi reprezintă ~41% și respectiv ~12% din concentrațiile cilostazol.

Cilostazol este eliminat în principal prin metabolizare, urmată de excretația metaboliților pe cale urinară. Principalele izoenzyme implicate în metabolizare sunt cele din sistemul citocrom P-450: CYP3A4, într-o măsură mai redusă, CYP2C19, și într-o măsură și mai redusă, CYP1A2.

Calea principală de eliminare este cea urinară (74%), orice cantitate rămasă fiind excretată prin materii fecale. Nicio cantitate detectabilă de cilostazol nemodificat nu este excretată prin urină, și sub 2% din doză se excretă sub forma metabolitului dihidro-cilostazol. Aproximativ 30% din doză este excretată prin urină sub forma metabolitului 4'-trans-hidroxi. Cantitatea rămasă este excretată ca metaboliți, niciunul nedepășind 5% din cantitatea totală excretată.

Cilostazol se leagă în proporție de 95-98% de proteine, în principal de albumină. Metabolitul dihidro și metabolitul 4'-trans-hidroxi se leagă de proteine în proporție de 97,4% și, respectiv, 66%.

Nu există dovezi în sensul unui efect inductor al cilostazol asupra enzimelor microzomale hepatice.

Farmacocinetica cilostazol și a metaboliților săi nu a fost afectată semnificativ de vârsta sau sexul subiecților sănătoși cu vârste cuprinse între 50 și 80 de ani.

La subiecții cu insuficiență renală severă, fracția liberă din cilostazol a fost cu 27% mai mare, iar C_{max} și ASC au fost cu 29%, și respectiv, 39% mai scăzute față de subiecții cu funcție renală normală.

Valorile $C_{\max}$ și ASC ale metabolitului dihidro au fost cu 41%, și respectiv, 47% mai scăzute la subiecții cu disfuncții renale severe comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Valorile $C_{\max}$ și ASC ale metabolitului 4'-trans-hidroxi cilostazol au fost cu 173% și 209% mai mari la subiecții cu insuficiență renală severă. Medicamentul nu poate fi administrat la pacienții cu un clearance al creatininei <25 ml/min (vezi pct. 4.3).

Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, și având în vedere că cilostazol este metabolizat extensiv de enzimele hepatice, medicamentul nu poate fi utilizat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Cilostazol și câțiva dintre metaboliții săi sunt inhibitori ai fosfodiesterazei III care suprimă degradarea AMP ciclic, determinând astfel un nivel crescut al AMPc într-o varietate de țesuturi, inclusiv la nivelul trombocitelor și vaselor sanguine. Ca și alte medicamente inotrope și vasodilatatoare, cilostazol a cauzat leziuni cardiovasculare la câine. Aceste leziuni nu au fost observate la șobolan sau la maimuță, și sunt considerate specifice speciei. Investigarea QTc la câine și la maimuță nu a evidențiat nicio prelungire a acestui interval după administrarea cilostazol sau a metaboliților săi.

Studiile de mutagenitate au avut rezultate negative cu privire la mutația genelor bacteriene, repararea ADN-ului bacterian, mutații genetice în celulele de mamifer, și aberații cromozomiale *in vivo* la nivelul măduvei osoase la șoarece. În cadrul testelor *in vitro* realizate pe celule ovariene de hamster chinezesc, cilostazol a produs o creștere ușoară, dar semnificativă, a frecvenței aberațiilor cromozomiale. Nu au fost observate efecte neoplazice neobișnuite în cadrul studiilor de carcinogenitate cu durata de doi ani efectuate la șobolan cu doze orale (alimentare) de până la 500 mg/kg/zi, și la șoarece cu doze de până la 1000 mg/kg/zi.

Greutatea fetală a scăzut în cazul femelelor de șobolan la care cilostazol a fost administrat în timpul gestației. În plus, s-a observat o creștere a dimensiunii fătului, cu anomalii externe, viscerele și scheletice la nivele mari ale dozei. La nivele mai joase ale dozei, s-a observat retard de osificare. Expunerea în decursul ultimei perioade de gestație a determinat o frecvență crescută a puilor născuți morți și a greutății scăzute a puilor la naștere. O frecvență crescută a retardului de osificare a sternului a fost observată la iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb, celuloză microcristalină, carmeloză calcică, hipromeloză și stearat de magneziu.

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii de carton conținând 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 și 168 de tablete, precum și cutii de uz spitalicesc cu 70 (5x14) de tablete ambalate în folii blister din PVC/aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Medicament care conține cilostazol (vezi Anexa I) 50 mg tablete

Medicament care conține cilostazol (vezi Anexa I) 100 mg tablete

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

Cilostazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare tabletă conține 50 mg de cilostazol.

Fiecare tabletă conține 100 mg de cilostazol.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 de tablete

28 de tablete

30 de tablete

50 de tablete

56 de tablete

100 de tablete

112 de tablete

168 de tablete

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru uz oral

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

<Medicament care conține cilostazol> 50 mg

<Medicament care conține cilostazol> 100 mg

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

{Ambalaj tip blister}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Medicament care conține cilostazol (vezi Anexa I) 50 mg tablete

Medicament care conține cilostazol (vezi Anexa I) 100 mg tablete

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

Cilostazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Medicament care conține cilostazol (vezi Anexa I) 50 mg tablete
Medicament care conține cilostazol (vezi Anexa I) 100 mg tablete

Cilostazol

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

Cilostazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este <medicamentul care conține cilostazol> și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați <medicamentul care conține cilostazol>
3. Cum să luați <medicamentul care conține cilostazol>
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează <medicamentul care conține cilostazol>
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este <medicamentul care conține cilostazol> și pentru ce se utilizează

<Medicamentul care conține cilostazol> aparține unei grupe de medicamente numite inhibitori de fosfodiesterază de tip 3.

Are o acțiune diversă, printre care lărgirea unor vase de sânge și reducerea activității de coagulare (aglomerare) a unor celule sanguine numite trombocite în interiorul vaselor de sânge.

Vi s-a prescris <medicamentul care conține cilostazol> pentru „claudicație intermitentă”. Claudicația intermitentă este durerea ca o cramă pe care o simțiți în picioare atunci când mergeți, și este cauzată de un aport insuficient de sânge la nivelul picioarelor. <Medicamentul care conține cilostazol> poate prelungi distanța de mers pe care o puteți parcurge fără dureri prin faptul că vă îmbunătățește circulația sanguină la nivelul picioarelor. Cilostazol este recomandat doar pentru pacienții ale căror simptome nu s-au ameliorat suficient după ce și-au modificat stilul de viață (cum ar fi faptul că au renunțat la fumat și au crescut nivelul de exerciții fizice) și după alte intervenții corespunzătoare. Este important ca pe durata tratamentului cu cilostazol să mențineți în continuare modificările pe care le-ați făcut în stilul dumneavoastră de viață.

2. Înainte să luați <medicamentul care conține cilostazol>

Nu luați <medicamentul care conține cilostazol>

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la cilostazol sau la oricare dintre celelalte componente ale <medicamentului care conține cilostazol>.
- dacă suferiți de o boală numită „insuficiență cardiacă”.
- dacă prezentați o durere persistentă în piept în stare de repaus, sau ați suferit un „infarct miocardic” sau orice operație la inimă în ultimele șase luni
- dacă suferiți acum, sau ați suferit înainte, de pierderi ale cunoștinței din cauza bolii de inimă, sau de orice tulburări severe de ritm cardiac.

- dacă aveți cunoștință de faptul că suferiți de o afecțiune care crește pentru dumneavoastră riscul de sângerare sau de apariție a vânătăilor, ca de exemplu:
 - ulcer(e) stomacal(e) activ(e).
 - accident vascular cerebral în ultimele șase luni.
 - probleme cu ochii dacă aveți diabet.
 - dacă suferiți de tensiune arterială necontrolată.
 - dacă luați atât acid acetilsalicilic cât și clopidogrel, sau orice combinație de două sau mai multe medicamente care pot crește riscul dumneavoastră de a avea o sângerare [adresați-vă medicului sau farmacistului dacă nu sunteți sigur]
- dacă aveți o boală severă de rinichi sau o boală de ficat moderată sau severă.
- dacă sunteți gravidă

Aveți grijă deosebită când utilizați <medicamentul care conține cilostazol>

Înainte să luați <medicamentul care conține cilostazol>, asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe:

- dacă aveți o problemă cardiacă severă sau orice probleme cu ritmul cardiac.
- dacă aveți probleme cu tensiunea arterială.

Pe durata tratamentului cu <medicamentul care conține cilostazol>, asigurați-vă că

- În cazul în care aveți nevoie de o intervenție chirurgicală, inclusiv de extracția unui dinte, spuneți medicului dumneavoastră sau medicului stomatolog că luați <medicamentul care conține cilostazol>.
- Dacă sângerați cu ușurință sau vă apar foarte repede vânătăi, opriți tratamentul cu <medicamentul care conține cilostazol> și anunțați medicul

Utilizarea altor medicamente

Înainte de a începe să luați <medicamentul care conține cilostazol>, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Este necesar să îl anunțați în detaliu pe medicul dumneavoastră dacă luați unele medicamente utilizate de obicei pentru tratarea afecțiunilor dureroase și/sau inflamatorii ale mușchilor sau articulațiilor, sau dacă luați medicamente pentru reducerea capacității de coagulare a sângelui. Aceste medicamente includ:

- acid acetilsalicilic
- clopidogrel
- medicamente anticoagulante (warfarină, dabigatran, rivaroxaban, apixaban sau heparine cu masă moleculară mică).

Dacă luați astfel de medicamente în același timp cu <medicamentul care conține cilostazol>, este posibil ca medicul dumneavoastră să efectueze unele teste de sânge de rutină.

Anumite medicamente pot interfera cu efectul <medicamentului care conține cilostazol> atunci când sunt luate împreună cu acesta. Ele pot fie să sporească efectele secundare ale <medicamentului care conține cilostazol>, fie să îi scadă eficacitatea. <Medicamentul care conține cilostazol> poate face același lucru față de alte medicamente. Înainte de a începe să luați <medicamentul care conține cilostazol>, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- eritromicină, claritromicină sau rifampicin (antibiotice)
- ketoconazol (tratament pentru infecții micotice)
- omeprazol (tratament pentru aciditate excesivă a stomacului)
- diltiazem (tratament pentru hipertensiune arterială sau dureri în piept)
- cisaprid (tratament pentru tulburări de stomac)
- lovastatin, simvastatin sau atorvastatin (tratament pentru nivelul ridicat al colesterolului în sânge)
- halofantrină (anti-malaric)
- pimozid (tratament pentru boli psihice)
- derivați ergotici (tratament pentru migrene, de exemplu, ergotamină, dihidroergotamină)

- carbamazepină sau fenitoin (tratament pentru convulsii)
- *St. John's wort* (un remediu din plante)

Dacă nu sunteți sigur că oricare din cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Înainte de a începe să luați <medicamentul care conține cilostazol>, vă rugăm să îl anunțați pe medicul dumneavoastră dacă luați medicamente pentru hipertensiune arterială, deoarece <medicamentul care conține cilostazol> poate avea un efect suplimentar de scădere a tensiunii arteriale. Dacă tensiunea dumneavoastră arterială scade prea mult, acest lucru ar putea determina un ritm cardiac accelerat.

Aceste medicamente includ:

- diuretice (de exemplu, hidroclorotiazidă, furosemid)
- blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, verapamil, amlodipină)
- inhibitori ECA (de exemplu, captopril, lisinopril)
- blocante ale receptorilor angiotensinei II (de exemplu, valsartan, candesartan)
- betablocante (de exemplu, labetalol, carvedilol);

Totuși, este posibil să puteți lua medicamentele menționate mai sus în același timp cu <medicamentul care conține cilostazol>, iar medicul dumneavoastră va fi în măsură să decidă ce este potrivit pentru dumneavoastră.

Utilizarea <medicamentului care conține cilostazol> cu alimente și băuturi

<Medicamentul care conține cilostazol> tablete trebuie luat cu 30 de minute înainte de micul dejun și respectiv de masa de seară.

Luați întotdeauna tabletele cu un pahar cu apă.

Sarcina și alăptarea

<Medicamentul care conține cilostazol> **NU TREBUIE** folosit în timpul sarcinii.

Utilizarea <medicamentului care conține cilostazol> **NU ESTE RECOMANDATĂ** pentru mamele care alăptează.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

<Medicamentul care conține cilostazol> poate cauza amețeli. Dacă aveți o stare de amețelă după ce luați <medicamentul care conține cilostazol> tablete, **NU** conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje. Anunțați medicul sau farmacistul.

3. Cum să luați <medicamentul care conține cilostazol>

- Luați întotdeauna <medicamentul care conține cilostazol> exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- Doza uzuală este de două tablete de 50 mg de două ori pe zi (dimineața și seara). Această doză nu trebuie modificată pentru persoanele în vârstă. Cu toate acestea, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză mai mică dacă mai luați și alte medicamente care ar putea interfera cu efectul <medicamentului care conține cilostazol>.
- Doza uzuală este de o tabletă de 100 mg de două ori pe zi (dimineața și seara). Această doză nu trebuie modificată pentru persoanele în vârstă. Cu toate acestea, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză mai mică dacă mai luați și alte medicamente care ar putea interfera cu efectul <medicamentului care conține cilostazol>.
- <Medicamentul care conține cilostazol> tablete trebuie luat cu 30 de minute înainte de micul dejun și respectiv de masa de seară. Luați întotdeauna tabletele cu un pahar cu apă.

La unele persoane beneficiile tratamentului cu <medicamentul care conține cilostazol> pot fi resimțite după 4-12 săptămâni de tratament. Medicul dumneavoastră va evalua progresul dumneavoastră după 3 luni de tratament, și vă poate recomanda să opriți administrarea cilostazol dacă efectul tratamentului este insuficient.

<Medicamentul care conține cilostazol> nu este indicat pentru copii.

Dacă luați mai mult decât trebuie din <medicamentul care conține cilostazol>

Dacă din orice motiv ați luat mai mult decât trebuie din <medicamentul care conține cilostazol> tablete, este posibil să aveți semne și simptome cum ar fi o durere severă de cap, diaree, scăderea tensiunii arteriale și bătăi neregulate ale inimii.

Dacă ați luat mai multe tablete decât doza care v-a fost prescrisă, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau cu spitalul local. Nu uitați să luați cu dumneavoastră și cutia, pentru a nu exista niciun dubiu cu privire la medicamentul pe care l-ați luat.

Dacă uitați să luați <medicamentul care conține cilostazol>

Dacă omiteți să luați o doză, nu vă îngrijorați; așteptați până la momentul pentru doza următoare, și luați o tabletă, apoi continuați conform schemei obișnuite. **NU** luați o doză dublă pentru a compensa tableta uitată.

Dacă încetați să luați <medicamentul care conține cilostazol>

Dacă opriți tratamentul cu <medicamentul care conține cilostazol>, durerea din picioare ar putea reveni sau s-ar putea agrava. Prin urmare, trebuie să încetați să luați <medicamentul care conține cilostazol> doar dacă observați reacții adverse care necesită asistență medicală de urgență (vezi pct. 4) sau dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, <medicamentul care conține cilostazol> poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă observați oricare din reacțiile adverse menționate mai jos, s-ar putea să aveți nevoie de asistență medicală de urgență. Opriți administrarea <medicamentului care conține cilostazol> și luați legătura cu un medic sau prezentați-vă fără întârziere la cel mai apropiat spital.

- accident vascular cerebral
- atac de cord
- probleme de inimă care cauzează scurtarea respirației sau umflarea gleznelor
- bătăi neregulate ale inimii (noi sau agravate)
- sângerare semnificativă
- apariția cu ușurință a vânătăilor
- boală gravă însoțită de apariția de vezicule pe piele, în zona gurii, a ochilor și a organelor genitale
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, cauzată de probleme de ficat sau de sânge (icter)

De asemenea, trebuie să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați febră sau durere în gât. S-ar putea să fie necesar să vi se efectueze unele teste de sânge, iar medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru <medicamentul care conține cilostazol>. Trebuie să îl anunțați de îndată ce este posibil pe medicul dumneavoastră:

Reacții adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 persoană din 10)

- durere de cap

- scaune anormale
- diaree

Reacții adverse frecvente (afectează mai puțin de 1 persoană din 10, dar mai mult de 1 din 100)

- bătăi rapide ale inimii
- bătăi violente ale inimii (palpitații)
- durere în piept
- amețeli
- durere în gât
- rinoree (rinită)
- durere abdominală
- disconfort abdominal (indigestie)
- senzație sau stare de rău (greață sau vărsături)
- lipsa poftei de mâncare (anorexie)
- eructație excesivă sau gaze (flatulență)
- umflarea gleznelor, a picioarelor sau a feței
- erupție cutanată sau modificări ale aspectului pielii
- mâncărimi pe piele
- pete sângerânde pe piele
- slăbiciune generală

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 persoană din 100, dar mai mult de 1 din 1.000)

- infarct miocardic
- bătăi neregulate ale inimii (nou apărute sau agravate)
- probleme de inimă care pot cauza scurtarea respirației sau umflarea gleznelor
- pneumonie
- tuse
- frisoane
- sângerare neașteptată
- tendință de sângerare (de exemplu, în stomac, ochi sau mușchi, sângerări nazale și sânge în salivă sau urină)
- scăderea numărului de celule roșii în sânge
- amețeli la ridicarea în picioare
- leșin
- anxietate
- dificultăți cu somnul
- vise nefirești
- reacție alergică
- senzații dureroase și dureri
- diabet și nivel crescut al zahărului în sânge
- durere de stomac (gastrită)
- stare generală de rău

Există posibilitatea unui risc mai mare de sângerare la nivelul ochiului la bolnavii de diabet.

Reacții adverse rare (afectează mai puțin de 1 persoană din 1.000, dar mai mult de 1 din 10.000):

- tendință de sângerare care durează mai mult decât este normal
- numărul crescut de trombocite în sânge
- probleme de rinichi

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul utilizării <medicamentului care conține cilostazol>, dar frecvența lor nu este cunoscută:

- modificări ale tensiunii arteriale

- număr scăzute de celule roșii, celule albe și trombocite în sânge
- dificultăți de respirație
- dificultăți de mișcare
- febră
- bufeuri
- eczemă și alte erupții pe piele
- diminuarea sensibilității la nivelul pielii
- ochi lăcrimoși sau lipicioși (conjunctivită)
- senzație de țârâit în urechi (tinitus)
- probleme de ficat, inclusiv hepatită
- modificări ale urinei

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. Cum se păstrează <medicamentul care conține cilostazol>

A nu se lăsa <medicamentul care conține cilostazol> la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați <medicamentul care conține cilostazol> după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

[A se completa la nivel național]

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține <medicamentul care conține cilostazol>

- Substanța activă este cilostazol. O tabletă conține 50 mg de cilostazol.
- Substanța activă este cilostazol. O tabletă conține 100 mg de cilostazol.
- Celelalte componente sunt amidonul de porumb, celuloza microcristalină, carmeloza calcică, hipromeloza și stearatul de magneziu.

[A se completa la nivel național]

Cum arată <medicamentul care conține cilostazol> și conținutul ambalajului

<Medicamentul care conține cilostazol> 50 mg tablete se prezintă sub formă de tablete de formă rotundă și culoare albă, plate, având imprimat „OG31” pe una dintre fețe.

<Medicamentul care conține cilostazol> 100 mg tablete se prezintă sub formă de tablete de formă rotundă și culoare albă, plate, având imprimat „OG30” pe una dintre fețe.

Medicamentul dumneavoastră este disponibil în cutii de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 sau 168 de tablete sau în cutii de uz spitalicesc cu 70 (5x14) de tablete.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

Franța	< Médicament contenant du cilostazol > 50 mg comprimé
Germania	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 50 mg Tabletten
Italia	< Medicinale contenente cilostazolo > 50 mg compresse
Spania	< Medicamento que contiene cilostazol > 50 mg comprimidos
Suedia	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 50 mg tabletter
Marea Britanie	< Cilostazol-containing medicinal product > 50 mg tablets
Franța	< Médicament contenant du cilostazol > 100 mg comprimé
Germania	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 100 mg Tabletten
Italia	< Medicinale contenente cilostazolo > 100 mg compresse
Spania	< Medicamento que contiene cilostazol > 100 mg comprimidos
Suedia	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 100 mg tabletter
Marea Britanie	< Cilostazol-containing medicinal product > 100 mg tablets

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>.

[A se completa la nivel național]