

PRILOGA III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zdravilo, ki vsebuje cilostazol (glejte prilogo I), 50 mg tablete

Zdravilo, ki vsebuje cilostazol (glejte prilogo I), 100 mg tablete

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg cilostazola.

Ena tableta vsebuje 100 mg cilostazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

[izpolni država članica]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

bele, okrogle, ploske tablete z natisom "OG31" na eni strani.

bele, okrogle, ploske tablete z natisom "OG30" na eni strani.

[izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, je indicirano za izboljšanje najdaljše prehojene razdalje brez bolečine pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo, ki med mirovanjem nimajo bolečin in pri katerih ni znakov periferne nekroze tkiva (periferna arterijska bolezen stopnje II po Fontaineu).

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol> je za uporabo kot druga izbira zdravljenja pri bolnikih, pri katerih sprememba življenjskega sloga (vključno s prenehanjem kajenja in [nadziranimi] programi vadbe) in drugi ustrezni posegi niso ustrezno izboljšali njihovih simptomov intermitentne klavdikacije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek cilostazola je 100 mg dvakrat na dan. Cilostazol se jemlje 30 minut pred zajtrkom ali večerjo. Pokazalo se je, da jemanje cilostazola s hrano poveča največje koncentracije (C_{max}) cilostazola v plazmi, kar je lahko povezano s povečano pogostnostjo neželenih reakcij.

Zdravljenje s cilostazolom mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju intermitentne klavdikacije (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravnik mora bolnika po 3 mesecih zdravljenja ponovno oceniti z namenom, da preneha zdravljenje s cilostazolom, če ni opaziti ustreznega učinka ali če se simptomi ne izboljšajo.

Bolniki, ki se zdravijo s cilostazolom, naj spremembe svojega življenjskega sloga izvajajo še naprej (prenehanje kajenja in vadba) in nadaljujejo s farmakološkimi ukrepi (kot je zdravljenje z zdravili za

zmanjšanje maščob in z protitrombocitnimi zdravili), da zmanjšajo tveganje za nastanek kardiovaskularnih dogodkov. Cilostazol ni nadomestilo za ta zdravljenja.

Pri bolnikih, ki prejemaajo zdravila, ki močno zavirajo encim CYP3A4, na primer nekatere makrolide, azolne antimikotike, zaviralce proteaze ali zdravila, ki močno zavirajo encim CYP2C19, na primer omeprazol (glejte poglavji 4.4 in 4.5), se priporoča zmanjšanje odmerka na 50 mg dvakrat na dan.

Starejši

Za starejše bolnike ni posebnih zahtev glede odmerjanja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih nista bili dokazani.

Okvara ledvic

Odmerka pri bolnikih z očistkom kreatinina > 25 ml/min ni treba prilagoditi. Cilostazol je kontraindiciran pri bolnikih z očistkom kreatinina ≤ 25 ml/min.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago boleznijo jeter ni treba prilagoditi odmerka. Podatkov pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni. Ker cilostazol obširno presnovijo jetrni encimi, je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter.

4.3 Kontraindikacije

- znana preobčutljivost na cilostazol ali katero koli pomožno snov
- huda ledvična okvara: očistek kreatinina ≤ 25 ml/min
- zmerna ali huda okvara jeter
- kongestivno srčno popuščanje
- nosečnost
- bolniki z znano predispozicijo za krvavitve (npr. aktivna peptična razjeda, nedavna [v zadnjih šestih mesecih] hemoragična kap, proliferativna diabetična retinopatija, slabo obvladovana hipertenzija)
- bolniki z ventrikularno tahikardijo, ventrikularno fibrilacijo ali multifokalno ventrikularno ektopijo v anamnezi, z ustreznim zdravljenjem ali brez njega, in bolniki s podaljšanim intervalom QTc
- bolniki z hudo tahiaritmijo v anamnezi
- bolniki, ki se sočasno zdravijo z dvema ali več dodatnimi protitrombocitnimi ali antikoagulantnimi zdravili (npr. acetilsalicilna kislina, klopido-rel, heparin, varfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban)
- bolniki z nestabilno angino pectoris, miokardnim infarktom v zadnjih 6 mesecih ali koronarnim posegom v zadnjih 6 mesecih

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

O primernosti zdravljenja s cilostazolom je treba skrbno premisliti in upoštevati druge možnosti zdravljenja, kot je revaskularizacija.

Na podlagi mehanizma delovanja lahko cilostazol povzroči tahikardijo, palpitacije, tahiaritmijo in/ali hipotenzijo. Zvišanje srčnega utripa, povezano s cilostazolom, je približno 5 do 7 utripov/minuto; pri bolnikih s tveganjem lahko to posledično povzroči angino pectoris.

Bolnike, ki so lahko izpostavljeni večjemu tveganju za resne srčne neželene dogodke zaradi povišanega srčnega utripa, npr. bolnike s stabilno koronarno boleznijo, je treba med zdravljenjem s cilostazolom skrbno nadzirati, medtem ko je uporaba cilostazola pri bolnikih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom/koronarnim posegom v zadnjih 6 mesecih ali s hudimi tahiaritmijami v anamnezi kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri predpisovanju cilostazola bolnikom z atrijsko ali ventrikularno ektopijo in bolnikom z atrijsko fibrilacijo ali undulacijo je potrebna previdnost.

Bolnike je treba opozoriti, da morajo sporočiti vse epizode krvavitve ali hitrega nastajanja modric med zdravljenjem. V primeru retinalne krvavitve je treba z uporabo cilostazola prenehati. Glejte poglavji 4.3 in 4.5 za več informacij o tveganju za krvavitve.

Zaradi zaviralnega učinka cilostazola na agregacijo trombocitov je možno, da se bo pojavilo večje tveganje za krvavitve v kombinaciji z operacijo (vključno z manjšimi invazivnimi ukrepi, kot je ruvanje zoba). Če se pri bolniku načrtuje kirurški poseg in protitrombocitni učinek ni potreben, je treba uporabo cilostazola prenehati 5 dni pred posegom.

Obstajajo redka ali zelo redka poročila o hematoloških nepravilnostih, vključno s trombocitopenijo, levkopenijo, agranulocitozo, pancitopenijo in aplastično anemijo (glejte poglavje 4.8). Večina bolnikov je po prekinitvi uporabe cilostazola okrevala. Vendar pa je bilo nekaj primerov pancitopenije in aplastične anemije s smrtnim izidom.

Poleg poročil o epizodah krvavitev in nagnjenosti k modricam je treba bolnike opozoriti tudi, da svojemu zdravniku takoj sporočijo morebitne druge znake, ki bi lahko prav tako nakazovali na zgodnji razvoj diskrazije krvi, kot sta na primer pireksija in vnetje žrela. Pri sumu na okužbo ali drugih kliničnih znakih diskrazije krvi je treba opraviti preiskavo celotne krvne slike. Pri kliničnih ali laboratorijskih dokazih hematoloških nepravilnosti je treba z uporabo cilostazola takoj prenehati.

Pokazalo se je, da se pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce encimov CYP3A4 ali CYP2C19, ravni cilostazola v plazmi zvišajo. V teh primerih se priporočajo odmerki 50 mg cilostazola dvakrat na dan (za več informacij glejte poglavje 4.5).

Pri sočasnem dajanju cilostazola z drugimi zdravili, ki lahko zmanjšajo krvni tlak, je potrebna previdnost zaradi možnega aditivnega hipotenzivnega učinka z refleksno tahikardijo. Glejte tudi poglavje 4.8.

Pri sočasnem dajanju cilostazola z drugimi zdravili, ki zavirajo agregacijo trombocitov, je potrebna previdnost. Glejte poglavji 4.3 in 4.5.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviranje agregacije trombocitov

Cilostazol je zaviralec PDE III s protitrombocitnim delovanjem. V kliničnih študijah so zdravim osebam 5 dni dajali 150 mg cilostazola dvakrat na dan, kar ni povzročilo podaljšanja časa krvavitve.

Acetilsalicilna kislina (ASK)

Kratkotrajno (≤ 4 dni) sočasno dajanje ASK s cilostazolom je pokazalo 23–25 % zvišanje zaviranja agregacije trombocitov *ex vivo* zaradi ADP v primerjavi s samo ASK.

Očitnega trenda večje pogostnosti hemoragičnih neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali cilostazol in ASK, v primerjavi z bolniki, ki so jemali placebo in enakovredne odmerke ASK, ni bilo.

Klopidogrel in druga antiagregacijska zdravila

Sočasno dajanje cilostazola in klopidogrela ni vplivalo na število trombocitov, protrombinski čas (PT) ali aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTT). Vse zdrave osebe v študiji so imele podaljšan čas krvavitve pri uporabi samega klopidogrela; sočasna uporaba s cilostazolom ni imela pomembnih dodatnih učinkov na čas krvavitve. Pri sočasni uporabi cilostazola s katerim koli drugim zdravilom, ki zavira agregacijo trombocitov, je potrebna previdnost. Razmisliti je treba o periodičnem spremljanju časa krvavitve. Zdravljenje s cilostazolom je kontraindicirano pri bolnikih, ki prejemajo dve ali več dodatnih protitrombotičnih/antikoagulacijskih zdravil (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi klopidogrela, ASK in cilostazola so v preskušanju CASTLE opazili višjo stopnjo krvavitve.

Peroralni antikoagulant, kot je varfarin

V klinični študiji z enim odmerkom niso opazili zaviranja presnove varfarina ali učinka na koagulacijske parametre (PT, aPTT, čas krvavitve). Vendar pa se pri bolnikih, ki prejemajo cilostazol in kateri koli drugi antikoagulant, priporoča previdnost in pogosto spremljanje, da se zmanjša možnost krvavitve.

Zdravljenje s cilostazolom je kontraindicirano pri bolnikih, ki prejemajo dve ali več dodatnih protitrombotičnih/antikoagulacijskih zdravil (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci encima citokroma P-450 (CYP)

Cilostazol obsežno presnavljajo encimi CYP, zlasti CYP3A4 in CYP2C19, v manjši meri pa CYP1A2. Kaže, da nastaja presnovek dehidro, ki ima 4–7-kratno jakost cilostazola pri zaviranju agregacije trombocitov, pretežno s CYP3A4. Kaže, da nastaja presnovek 4'-trans-hidroksi, ki ima eno petino jakosti cilostazola, pretežno s CYP2C19. Zato zdravila, ki zavirajo CYP3A4 (npr. nekateri makrolidi, azolni antimikotiki, zaviralci proteaze) ali CYP2C19 (kot so zaviralci protonske črpalke) povečajo skupno farmakološko aktivnost in lahko pospešijo neželene učinke cilostazola. Posledično je za bolnike, ki sočasno jemljejo močne zaviralce CYP3A4 ali CYP2C19, priporočen odmerek 50 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Uporaba cilostazola z eritromicinom (zaviralec CYP3A4) je povzročila povečanje AUC cilostazola za 72 %, kar je spremljalo 6-odstotno zvišanje AUC presnovka dehidro in 119-odstotno povišanje AUC presnovka 4'-trans-hidroksi.

Na podlagi AUC se je skupna farmakološka dejavnost cilostazola povečala za 34 % pri sočasni uporabi z eritromicinom. Na podlagi teh podatkov je priporočen odmerek cilostazola 50 mg dvakrat na dan v prisotnosti eritromicina in podobnih učinkovin (npr. klaritromicina).

Sočasno dajanje ketokonazola (zaviralca CYP3A4) s cilostazolom je povzročilo 117-odstotno povečanje AUC cilostazola, kar je spremljalo 15-odstotno zmanjšanje AUC presnovka dehidro in 87 % povečanje AUC presnovka 4'-trans-hidroksi. Na podlagi AUC se je skupna farmakološka dejavnost cilostazola povečala za 35 % pri sočasni uporabi s ketokonazolom. Na podlagi teh podatkov je priporočen odmerek cilostazola 50 mg dvakrat na dan v prisotnosti ketokonazola in podobnih učinkovin (npr. itrokonazola).

Dajanje cilostazola z diltiazemom (šibek zaviralec CYP3A4) je povzročilo povečanje AUC cilostazola za 44 %, kar je spremljalo 4-odstotno povečanje AUC presnovka dehidro in 43-odstotno povečanje AUC presnovka 4'-trans-hidroksi.

Na podlagi AUC se je skupna farmakološka dejavnost cilostazola povečala za 19 % pri sočasni uporabi z diltiazemom. Na podlagi teh podatkov odmerka ni treba prilagajati.

Dajanje enega odmerka 100 mg cilostazola z 240 ml soka grenivke (zaviralec črevesnega CYP3A4) ni imelo opaznih učinkov na farmakokinetiko cilostazola. Na podlagi teh podatkov odmerka ni treba

prilagajati. Klinično pomemben učinek na cilostazol je še vedno mogoč pri velikih količinah soka grenivke.

Dajanje cilostazola z omeprazolom (zaviralec CYP2C19) je povečalo AUC cilostazola za 22 %, kar je spremljalo 68-odstotno povečanje AUC presnovka dehidro in 36-odstotno zmanjšanje AUC presnovka 4'-trans hidroksi. Na podlagi AUC se je skupna farmakološka dejavnost pri sočasnem dajanju z omeprazolom povečala za 47 %. Na podlagi teh podatkov je priporočen odmerek cilostazola 50 mg dvakrat na dan v prisotnosti omeprazola.

Substrati encima citokroma P-450

Pokazalo se je, da cilostazol poveča AUC lovastatina (občutljivi substrat CYP3A4) in njegove β -hidroksi kisline za 70 %. Pri sočasnem dajanju cilostazola s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. cisaprid, halofantrin, pimoziid, derivati ergota) je potrebna previdnost. Previdnost se priporoča tudi pri sočasnem dajanju s statini, ki jih presnavlja CYP3A4, na primer s simvastatinom, atorvastatinom in lovastatinom.

Induktorji encima citokroma P-450

Učinka induktorjev CYP3A4 in CYP2C19 (kot so karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževka) na farmakokinetiko cilostazol niso ovrednotili. Antiagregacijski učinek se lahko teoretično spremeni in ga je treba skrbno spremljati pri sočasnem dajanju cilostazola z induktorji CYP3A4 in CYP2C19. V kliničnih preskušanjih je kajenje (ki inducira CYP1A2) zmanjšalo koncentracije cilostazola v plazmi za 18 %.

Druge možne interakcije

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi cilostazola z drugimi zdravili, ki lahko zmanjšajo krvni tlak, saj obstaja možnost aditivnega hipotenzivnega učinka z refleksno tahikardijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni ustreznih podatkov o uporabi cilostazola pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. <Zdravila, ki vsebuje cilostazol>, ne smete uporabljati med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Iz študij pri živalih poročajo o prehajanju cilostazola v materino mleko. Ni znano, ali se cilostazol izloča v materino mleko. Zaradi možnih škodljivih učinkov za dojenega novorojenca matere, ki se zdravi, se uporaba <zdravila, ki vsebuje cilostazol>, med dojenjem ne priporoča.

Plodnost

V študijah pri živalih cilostazol ni vplival na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Cilostazol lahko povzroči omotico, zato je treba bolnike opozoriti, da so med vožnjo ali upravljanjem s stroji previdni.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih preskušanjih najpogosteje poročali, so bili glavobol (pri > 30 %), driska in nenormalno blato (pri > 15 % za vsako). Učinki so bili običajno blagi do zmerni, zmanjšanje odmerka pa jih je včasih ublažilo.

Neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih preskušanj in obdobja trženja, so vključeni v spodnjo preglednico.

Pogostnosti ustrezajo:	zelo pogosti	($\geq 1/10$)
	pogosti	($\geq 1/100$ do < 1/10)
	občasni	($\geq 1/1.000$ do < 1/100)
	redki	($\geq 1/10.000$ do < 1/1000)
	zelo redki	(< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pogostnost učinkov, opaženih v obdobju trženja, se obravnava kot neznana (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	ekhimioza
	občasni	anemija
	redki	podaljšan čas krvavitve, trombocitemija
	neznana	nagnjenost h krvavitvam, trombocitopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, levkopenija, pancitopenija, aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	občasni	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	edem (periferni, obrazni), anoreksija
	občasni	hiperglikemija, sladkorna bolezen
Psihiatrične motnje	občasni	tesnoba
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
	občasni	nespečnost, nenormalne sanje
	neznana	pareza, hipoestezija
Očesne bolezni	neznana	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	neznana	tinitus

Srčne bolezni	pogosti	palpitacije, tahikardija, angina pectoris, aritmija, ventrikularne ekstrasistole
	občasni	miokardni infarkt, atrijska fibrilacija, kongestivno srčno popuščanje, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija, sinkopa
Žilne bolezni	občasni	krvavitev očesa, epistaksa, krvavitev prebavil, nedoločena krvavitev, ortostatska hipotenzija
	neznana	vročinski oblivi, hipertenzija, hipotenzija, cerebralna krvavitev, pljučna krvavitev, mišična krvavitev, krvavitev dihal, podkožna krvavitev
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	rinitis, faringitis
	občasni	dispneja, pljučnica, kašelj
	neznana	pljučnica intersticija
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, nenormalno blato
	pogosti	navzea in bruhanje, dispepsija, flatulenca, bolečine v trebuhu
	občasni	gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana	hepatitis, nenormalno delovanje jeter, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, pruritus
	neznana	ekcem, kožni izpuščaji, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mialgija
Bolezni sečil	redki	ledvična odpoved, okvara ledvic
	neznana	hematurija, polakiurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	bolečine v prsnem košu, astenija
	občasni	mrzlice, splošno slabo počutje
	neznana	pireksija, bolečine
Preiskave	neznana	zvišanje ravni sečne kisline, zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi

Pri kombinirani uporabi cilostazola z drugimi vazodilatatorji, ki povzročajo refleksno tahikardijo, npr. z dihidropiridinskimi kalcijevimi antagonisti, so opazili večjo pogostnost palpitacij in perifernih edemov.

Edini neželeni učinek, ki je imel za posledico prekinitev zdravljenja pri ≥ 3 % bolnikov, zdravljenih s cilostazolom, je bil glavobol. Drugi pogosti razlogi za prekinitev so vključevali palpitacijo in drisko (oboje po 1,1 %).

Cilostazol sam po sebi lahko pomeni večje tveganje za krvavitve, *to tveganje* pa lahko sočasna uporaba drugih zdravil z enakim učinkom še poveča.

Tveganje intraokularne krvavitve je lahko pri bolnikih s sladkorno boleznijo večje.

Pri bolnikih, starejših kot 70 let, so opazili povečanje pogostnosti driske in palpitacij.

4.9 Preveliko odmerjanje

Informacije o akutnem prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejene. Pričakovani znaki in simptomi so hud glavobol, driska, tahikardija in možne srčne aritmije.

Bolnike je treba nadzirati in jim nuditi podporno zdravljenje. Po potrebi jim je treba izprazniti želodec z izzvanim bruhanjem ali izpiranjem želodca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, zaviralci agregacije trombocitov brez heparina
oznaka ATC: B01AC

Podatki, zbrani v devetih s placebom kontroliranih študijah (kjer so 1.634 bolnikov izpostavili cilostazolu), kažejo, da cilostazol izboljšuje zmožnost vadbe, kot je ocenjeno s spremembo absolutne klavdikacijske razdalje (ACD – Absolute Claudication Distance ali največje prehojene razdalje) in začetne klavdikacijske razdalje (ICD – Initial Claudication Distance ali razdalje, prehojene brez bolečine) s testiranjem na tekočem traku. Po 24 tednih zdravljenja je cilostazol 100 mg dvakrat na dan zvišal povprečni razpon ACD med 60,4 do 129,1 metri, povprečni razpon ICD pa se je povečal za med 47,3 do 93,6 metri.

Metaanaliza na podlagi uteženih povprečnih razlik v devetih študijah je pokazala obstoj značilnega absolutnega splošnega izboljšanja po izhodišču 42 m pri najdaljši prehojeni razdalji (ACD) za cilostazol 100 mg dvakrat na dan glede na izboljšanje s placebom. To ustreza relativnemu izboljšanju 100 % glede na placebo. Ta učinek se je zdel pri bolnikih s sladkorno boleznijo manjši kot pri tistih brez.

Študije na živalih so pokazale, da ima cilostazol vazodilatatorski učinek, kar so ugotovili v majhnih študijah pri ljudeh, kjer so pretok krvi v gležnju izmerili s pletizmografijo z merilnimi lističi. Cilostazol pri podganah in v celicah gladkih mišic človeka *in vitro* zavira tudi proliferacijo gladkih mišičnih celic in zavira reakcijo sproščanja trombocitov trombocitnega rastnega faktorja in PF-4 pri trombocitih pri ljudeh.

Študije pri živalih in ljudeh man (*in vivo* in *ex vivo*) so pokazale, da cilostazol povzroča reverzibilno zaviranje agregacije trombocitov. Zaviranje učinkuje proti vrsti agregantov (vključno s strižno napetostjo, arahidonsko kislino, kolagenom, ADP in adrenalinom); pri ljudeh traja zaviranje do 12 ur, po prekinitvi dajanja cilostazol pa je okrevanje agregacije nastopilo v 48–96 urah, brez povratne

hiperagregabilnosti. Učinke na lipide, ki cirkulirajo v plazmi, so ocenili pri bolnikih, ki jemljejo <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>. Po 12 tednih je v primerjavi s placebom <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, 100 mg dvakrat na dan, povzročilo zmanjšanje trigliceridov za 0,33 mmol/l (15 %) in povečanje HDL-holesterola za 0,10 mmol/l (10 %).

Izvedli so randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študije faze IV, v kateri so ocenili dolgoročne učinke cilostazola, s poudarkom na smrtnost in varnost. Skupaj so s cilostazolom ali placebom do tri leta zdravili 1.439 bolnikov z intermitentno klavdikacijo, ki niso imeli srčnega popuščanja. Smrtnost glede na 36-mesečno stopnjo dogodkov po lestvici Kaplan-Meier za smrtne primere med uporabo študijskega zdravila s povprečnim časom uporabe študijskega zdravila 18 mesecev je bila 5,6 % (95-% IZ 2,8 % do 8,4 %) s cilostazolom in 6,8 % (95-% IZ 1,9 do 11,5 %) s placebom. Dolgoročno zdravljenje s cilostazolom ni porodilo vprašanj o njegovi varnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po večratnem odmerjanju cilostazola 100 mg dvakrat na dan pri bolnikih s perifernim žilnim obolenjem je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 4 dneh.

$C_{\max}$ za cilostazol in njegove primarne presnovke v obtoku se je z večanjem odmerka povečal manj kot sorazmerno. Vendar pa se AUC za cilostazol in njegove presnovke poveča približno sorazmerno z odmerkom.

Navidezni končni razpolovni čas cilostazola je 10,5 ure. Obstajata dva glavna presnovka, dehidro-cilostazol in 4'-trans-hidroksi cilostazol, ki imata podobna navidezna razpolovna časa. Presnovek dehidro je 4–7-krat tako aktiven zaviralec agregacije trombocitov kot osnovna spojina, presnovek 4'-trans-hidroksi pa je eno petino tako aktiven. Koncentracije v plazmi (izmerjeno z AUC) za presnovka dehidro in 4'-trans-hidroksi sta ~41 % in ~12 % koncentracij cilostazola.

Cilostazol se pretežno izloča s presnovo, nato pa se presnovki izločijo s sečem. Primarni izoencimi, ki sodelujejo pri presnovi, so citokrom P-450 CYP3A4, v manjšem obsegu CYP2C19 in v še manjšem obsegu CYP1A2.

Primarna pot izločanja je s sečem (74 %), preostanek pa se izloči v blatu. V urinu se ne izločajo merljive nespremenjene količine cilostazola, manj kot 2 % odmerka pa se izloči kot presnovek dehidro-cilostazol. Približno 30 % odmerka se izloči v urinu kot presnovek 4'-trans-hidroksi. Preostanek se izloči kot presnovki, pri čemer noben ne preseže 5 % skupne izločene količine.

Cilostazol se veže na beljakovine v 95–98 %, pretežno na albumin. Na beljakovine je vezanega 97,4 % presnovka dehidro in 66 % presnovka 4'-trans-hidroksi.

Ni dokazov, da bi cilostazol induciral jetrne mikrosomalne encime.

Pri zdravih osebah, starih med 50–80, starost ali spol nimata bistvenega vpliva na farmakokinetiko cilostazola in njegovih presnovkov.

Pri osebah s hudo okvaro delovanja ledvic je bila prosta frakcija cilostazola 27 % višja, $C_{\max}$ in AUC pa sta bila 29 % oz. 39 % nižja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. $C_{\max}$ in AUC presnovka dehidro sta bila 41 % oz. 47 % nižja pri osebah s hudo okvaro ledvic kot pri osebah normalnim delovanjem ledvic. $C_{\max}$ in AUC 4'-trans-hidroksi cilostazola sta bila 173 % oz. 209 % višja pri osebah s hudo okvaro delovanja ledvic. Bolniki s očistkom kreatinina < 25 ml/min zdravila ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3).

Podatkov za bolnike z zmerno do hudo okvaro jeter ni. Ker se cilostazol obsežno presnavlja z jetrnimi encimi, ga ti bolniki ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Cilostazol in številni njegovi presnovki so zaviralci fosfodiesteraze III, ki zavira razgradnjo cikličnega AMP, kar povzroči povečanje cAMP pri različnih tkivih, vključno s trombociti in krvnimi žilami. Kot pri drugih pozitivnih inotropnih in vazodilatatorskih zdravilih, je cilostazol pri psih povzročil kardiovaskularne lezije. Teh lezij pri podganah ali opicah niso opazili, zato prevladuje mnenje, da so specifične za vrsto. Preiskave QTc pri psih in opicah niso pokazale podaljšanja po dajanju cilostazola ali njegovih presnovkov.

Študije mutagenosti so bile negativne za mutacijo gena bakterije, popravljanja bakterijske DNA, genske mutacije v celicah sesalcev in kromosomske aberacije kostnega mozga pri miši *in vivo*. V testih *in vitro* s celicami jajčnika kitajskega hrčka je cilostazol povzročil šibko, a značilno zvišanje pogostnosti kromosomske aberacije. V dveletnih študijah kancerogenosti pri podganah s peroralnimi (s hrano) odmerki do 500 mg/kg/dan in pri miših z odmerki do 1.000 mg/kg/dan niso opazili neobičajnih neoplastičnih izidov.

Pri brejih podganah je dajanje zdravila povzročilo zmanjšanje telesne mase zarodka. Poleg tega so pri visokih odmerkih opazili povečanje zarodkov z zunanjimi, visceralnimi in skeletnimi abnormalnostmi. Pri nižjih odmerkih so opazili zapoznelo okostenitev. Izpostavljenost v pozni brejosti je povečala pogostnost mrtvorojenih zarodkov in mladičev z nižjo telesno maso. Pri kuncih so opazili večjo pogostnost zapoznele okostenitev prsnice.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koruzni škorb, mikrokristalna celuloza, kalcijev karmelozat, hipromeloza in magnezijev stearat

[Izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

[Izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

[Izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

[Izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla, ki vsebuje 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 in 168 tablet ter bolnišnično pakiranje s 70 (5x14) tabletami, pakirano v pretisne omote iz PVC/aluminija.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

[Izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

<[glejte Prilogo I – Izpolni država članica]>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OVOJNINA

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol> (glejte prilogo I), 50 mg tablete
<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol> (glejte prilogo I), 100 mg tablete

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

cilostazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg cilostazola.
Ena tableta vsebuje 100 mg cilostazola.

[izpolni država članica]

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

[Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zdravilo, ki vsebuje cilostazol, 50 mg

Zdravilo, ki vsebuje cilostazol, 100 mg

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omoti

1. IME ZDRAVILA

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol> (glejte prilogo I), 50 mg tablete

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol> (glejte prilogo I), 100 mg tablete

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

cilostazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[izpolni država članica]

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zdravilo, ki vsebuje cilostazol (glejte prilogo I), 50 mg tablete

Zdravilo, ki vsebuje cilostazol (glejte prilogo I), 100 mg tablete

Cilostazol

[glejte Prilogo I – izpolni država članica]

Cilostazol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>
3. Kako jemati <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje <zdravila, ki vsebuje cilostazol>
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, in za kaj ga uporabljamo

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, sodi v skupino zdravil, imenovana zaviralci fosfodiesteraze tipa 3. Deluje na več načinov, med drugim širi nekatere krvne žile in zmanjša koagulacijo (zlepljanje) nekaterih krvnih celic, imenovanih trombociti, v vaših žilah.

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, vam je bilo predpisano za "intermitentno klavdikacijo". Intermitentna klavdikacija je krču podobna bolečina v nogah, ki jo čutite med hojo zaradi nezadostne oskrbe nog s krvjo. <Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, lahko poveča razdaljo, ki ste jo sposobni prehoditi brez bolečine, saj izboljša cirkulacijo krvi v vaših nogah. Cilostazol se priporoča le za bolnike, pri katerih sprememba življenjskega sloga (kot je prenehanje kajenja in več telesne vadbe) in drugi ustrezni ukrepi niso ustrezno izboljšali njihovih simptomov. Pomembno je, da s spremenjenim slogom življenja med uporabo cilostazola nadaljujete.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>

Ne jemljite <zdravila, ki vsebuje cilostazol>:

- če ste alergični na cilostazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate bolezen, imenovano "srčno popuščanje".
- če imate med mirovanjem v prsnem košu stalno bolečino ste imeli "srčni napad" ali poseg na srcu v zadnjih šestih mesecih
- če imate izpade zavesti zaradi bolezni srca ali hudih motenj srčnega utripa, ali ste jih v preteklosti imeli.
- če veste, da imate bolezen, zaradi katere ste bolj izpostavljeni tveganju krvavitev ali modric, kot so:
 - aktivna(e) razjeda(e) želodca,
 - možganska kap v zadnjih šestih mesecih,
 - težave z očmi, ker imate sladkorno bolezen,
 - neustrezno nadziran krvni tlak,

- če jemljete acetilsalicilno kislino in klopidogetrel ali katero koli kombinacijo dveh ali več zdravil, ki lahko povečajo vaše tveganje za krvavitev [če niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom].
- če imate hudo bolezen ledvic ali zmerno do hudo bolezen jeter.
- če ste noseči.

Bodite posebno pozorni pri jemanju <zdravila, ki vsebuje cilostazol>

Preden vzamete <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, povejte svojemu zdravniku:

- če imate hude težave s srcem ali kakršne koli težave s srčnim utripom,
- če imate težave s krvnim tlakom.

Med zdravljenjem z <zdravilom, ki vsebuje cilostazol>, se prepričajte, da

- Če vam morajo operativno odstraniti zobe, povejte svojemu zdravniku ali zobozdravniku, da jemljete <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>.
- Če hitro dobite modrice ali začnete krvaveti, prenehajte jemati <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, in to povejte svojemu zdravniku.

Druga zdravila in <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Svojemu zdravniku še zlasti povejte, če jemljete zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje bolečine in/ali vnetnih stanj mišic ali sklepov, ali zdravila, ki zavirajo koagulacijo krvi. Ta zdravila vključujejo:

- acetilsalicilno kislino
- klopidogetrel
- antikoagulantne (npr. varfarin, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ali nizkomolekularne heparine).

Če jemljete ta zdravila z <zdravilom, ki vsebuje cilostazol>, bo vaš zdravnik morda opravil nekaj rutinskih krvnih preiskav.

Nekatera zdravila lahko ob sočasni uporabi vplivajo na učinek <zdravila, ki vsebuje cilostazol>. Neželene učinke <zdravila, ki vsebuje cilostazol>, lahko povečajo, ali zmanjšajo učinkovitost zdravila, ki vsebuje cilostazol. Tudi <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, ima lahko enak učinek na nekatera zdravila. Preden začnete jemati <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- eritromicin, klaritromicin ali rifampicin (antibiotiki)
- ketokonazol (za zdravljenje glivičnih okužb)
- omeprazol (za zdravljenje odvečne kisline v želodcu)
- diltiazem (za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali bolečine v prsnem košu)
- cisaprid (za zdravljenje bolezni želodca)
- lovastatin ali simvastatin ali atorvastatin (za zdravljenje visoke ravni holesterola v krvi)
- halofantrin (za zdravljenje malarije)
- pimozid (za zdravljenje duševnih bolezni)
- derivate ergota (za zdravljenje migrene, npr. ergotamin, dihidroergotamin)
- karbamazepin ali fenitoin (za zdravljenje konvulzij)
- šentjanževko (zeliščni pripravek)

Če niste prepričani, ali kaj od tega velja za vaša zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Preden začnete jemati <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, obvestite svojega zdravnika, če jemljete zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka, saj lahko <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, dodatno zniža vaš krvni tlak. Če se krvni tlak preveč zmanjša, lahko to povzroči hiter srčni utrip. Ta zdravila vključujejo:

- diuretike (npr. hidroklorotiazid, furosemid)
- zaviralce kalcijevih kanalčkov (npr. verapamil, amlodipin)
- zaviralce ACE (npr. kaptopril, lizinopril)
- zaviralce receptorja angiotenzina II (npr. valsartan, kandesartan)
- zaviralce beta (npr. labetalol, karvedilol)

Morda lahko še vedno sočasno jemljete navedena zdravila in <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>; vaš zdravnik se bo lahko odločil, kaj je za vas najboljše.

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, skupaj s hrano in pijačo

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, tablete, morate vzeti 30 minut pred zajtrkom in večerjo.

Tablete vedno jemljite z vodo.

Nosečnost in dojenje

<Zdravila, ki vsebuje cilostazol>, **NE SMETE** jemati med nosečnostjo.

Jemanje <zdravila, ki vsebuje cilostazol>, se med dojenjem **NE PRIPOROČA**.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, lahko povzroči omotico. Če ste po jemanju <zdravila, ki vsebuje cilostazol>, tablete, omotični, **NE** vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev ter o tem obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

3. Kako jemati <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>

- Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Priporočeni odmerek je dve tableti 50 mg dvakrat na dan (zjutraj in zvečer). Tega odmerka ni treba prilagajati za starejše bolnike. Vendar pa vam lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, če jemljete druga zdravila, ki lahko vplivajo na učinek <zdravila, ki vsebuje cilostazol>.
- Priporočeni odmerek je ena tableta 100 mg dvakrat na dan (zjutraj in zvečer). Tega odmerka ni treba prilagajati za starejše bolnike. Vendar pa vam lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, če jemljete druga zdravila, ki lahko vplivajo na učinek <zdravila, ki vsebuje cilostazol>.
- <Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, tablete, morate vzeti 30 minut pred zajtrkom in večerjo. Tablete vedno jemljite z vodo.

Nekatere koristi jemanja <zdravila, ki vsebuje cilostazol>, se lahko občuti v 4-12 tednih zdravljenja. Vaš zdravnik bo po 3 mesecih zdravljenja ocenil napredek in vam lahko priporoči, da se s cilostazolom prenehate zdraviti, če učinek zdravljenja ni zadosten.

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, ni primerno za otroke.

Če ste vzeli večji odmerek <zdravila, ki vsebuje cilostazol>, kot bi smeli

Če zaradi katerega koli razloga vzamete večji odmerek <zdravila, ki vsebuje cilostazol>, tablete, kot bi smeli, se bodo morda pojavili znaki in simptomi, kot so hud glavobol, driska, padec krvnega tlaka in nereden srčni utrip.

Če ste vzeli več tablet, kot je predpisani odmerek, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali pojdite takoj v svojo lokalno bolnišnico. Ne pozabite vzeti s seboj škatle zdravil, da bo jasno, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>

Če izpustite odmerke, ne skrbite; počakajte, da je čas za naslednji odmerek in vzemite naslednjo tableto, nato pa nadaljujte, kot običajno. **NE** vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>

Če ste prenehali jemati <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, se lahko bolečine v vaših nogah pojavijo ponovno ali poslabšajo. Zato prenehajte jemati <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, le takrat, če opazite neželene učinke, ki jih je treba nujno zdraviti (glejte poglavje 4), ali če vam tako naroči zdravnik.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov, morda potrebujete nujno medicinsko pomoč. Takoj prenehajte jemati <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, in se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico.

- možganska kap
- srčni napad
- težave s srcem, ki lahko povzročijo zasoplost ali oteklost gležnjev
- nereden srčni utrip (pojav novega ali poslabšanje obstoječega)
- opazna krvavitev
- hitro nastajanje modric
- huda bolezen z mehurji na koži, v ustih, očeh in na spolovilih
- porumenelost kože ali beločnice zaradi težav z jetri ali krvjo (zlatenica)

Svojemu zdravniku takoj povejte, če imate zvišano telesno temperaturo ali vneto grlo. Morda bo treba opraviti nekaj krvnih preiskav, zdravnik pa se bo odločil za nadaljevanje zdravljenja.

Z <zdravilom, ki vsebuje cilostazol>, so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Svojemu zdravniku čim prej povejte, če imate:

zelo pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- nenormalno blato
- driska

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko manj kot 1 od 10, a več kot 1 od 100 bolnikov)

- hiter srčni utrip
- razbijanje srca (palpitacije)
- bolečine v prsnem košu
- omotičnost
- vnetje žrela
- prehlad (rinitis)
- bolečine v trebuhu
- nelagodje v trebuhu (prebavne motnje)
- siljenje na bruhanje ali bruhanje (navzea ali bruhanje)
- izguba apetita (anoreksija)
- močno spahovanje ali vetrovi (flatulenca)
- oteklost gležnjev, stopal ali obraza
- izpuščaj ali spremenjen izgled kože
- srbeča koža
- krvavenje kože v obliki zaplat
- splošna oslabelost

Občasni neželeni učinki (prizadenejo lahko manj kot 1 od 100, a več kot 1 od 1.000 bolnikov)

- srčni napad
- nereden srčni utrip (na novo nastali ali poslabšanje obstoječega)
- težave s srcem, ki lahko povzročijo zasoplost ali otekanje gležnjev
- pljučnica
- kašelj
- mrzlice
- nepričakovana krvavitev
- nagnjenost h krvavitvam (npr. v trebuh, oko ali mišico, krvavitev iz nosu in kri v izpljunku ali urinu)
- zmanjšanje eritrocitov v krvi
- omotica pri vstajanju
- omedlevica
- tesnoba
- težave s spanjem
- neobičajne sanje
- alergijske reakcije
- bolečine
- sladkorna bolezen in povečanje ravni sladkorja v krvi
- bolečine v želodcu (gastritis)
- splošno slabo počutje

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je lahko tveganje krvavitve v oko povečano.

Redki neželeni učinki (prizadenejo lahko manj kot 1 od 1.000, a več kot 1 od 10.000 bolnikov)

- nagnjenost h krvavitvi, ki traja dlje kot običajno
- povečanje trombocitov v krvi
- težave z ledvicami

Med uporabo <zdravila, ki vsebuje cilostazol>, so poročali o naslednjih neželenih učinkih z neznano pogostnostjo:

- sprememba v krvnem tlaku
- zmanjšanje števila eritrocitov, levkocitov in trombocitov v krvi
- težave z dihanjem
- težave z gibanjem
- zvišana telesna temperatura
- navali vročine
- ekcem in drugi kožni izpuščaji
- zmanjšana občutljivost kože
- prehlajene ali zlepljene oči (konjunktivitis)
- zvonjenje v ušesih (tinitus)
- težave z jetri, vključno s hepatitisom
- spremembe v urinu

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje <zdravila, ki vsebuje cilostazol>

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, shranjujte nedosegljivo otrokom!

<Zdravila, ki vsebuje cilostazol>, ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnemu omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

[Izpolni država članica]

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje <zdravilo, ki vsebuje cilostazol>

- Zdravilna učinkovina je cilostazol. Ena tableta vsebuje 50 mg cilostazola.
 - Zdravilna učinkovina je cilostazol. Ena tableta vsebuje 100 mg cilostazola.
 - Druge sestavine zdravila so koruzni škrob, mikrokristalna celuloza, kalcijev karmelozat, hipromeloza in magnezijev stearat.
- [Izpolni država članica]

Izgled <zdravila, ki vsebuje cilostazol>, in vsebina pakiranja

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, 50 mg tablete, so bele, okrogle, ploske tablete z vtisom "OG31" na eni strani.

<Zdravilo, ki vsebuje cilostazol>, 100 mg tablete, so bele, okrogle, ploske tablete z vtisom "OG30" na eni strani.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih po 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 ali 168 tablet ali bolnišničnih pakiranjih s 70 (5x14) tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

[Izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Izpolni država članica]

[Glejte Prilogo I – izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

Francija	< Médicament contenant du cilostazol > 50 mg comprimé
Nemčija	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 50 mg Tabletten
Italija	< Medicinale contenente cilostazolo > 50 mg compresse
Španija	< Medicamento que contiene cilostazol > 50 mg comprimidos
Švedska	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 50 mg tabletter
Velika Britanija	< Cilostazol-containing medicinal product > 50 mg tablets
Francija	< Médicament contenant du cilostazol > 100 mg comprimé
Nemčija	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 100 mg Tabletten
Italija	< Medicinale contenente cilostazolo > 100 mg compresse
Španija	< Medicamento que contiene cilostazol > 100 mg comprimidos
Švedska	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 100 mg tabletter
Velika Britanija	< Cilostazol-containing medicinal product > 100 mg tablets

[Glejte Prilogo I – izpolni država članica]

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

[Izpolni država članica]