

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

Estado-Membro UE / EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL 100 mg, comprimé	100mg	comprimido	via oral
França	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL 50 mg, comprimé	50mg	comprimido	via oral
Alemanha	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	Pletal 50 mg Tabletten	50mg	comprimido	via oral
Alemanha	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	Pletal 100 mg Tabletten	100mg	comprimido	via oral
Itália	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL	50mg	comprimido	via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL	100mg	comprimido	via oral
Espanha	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL 50 mg comprimidos	50mg	comprimido	via oral
Espanha	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL 100 mg comprimidos	100mg	comprimido	via oral
Espanha	LACER S.A. Sardenya, 350 08025 Barcelona Spain	EKISTOL 50 mg comprimidos	50mg	comprimido	via oral
Espanha	LACER S.A. Sardenya, 350 08025 Barcelona Spain	EKISTOL 100 mg comprimidos	100mg	comprimido	via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Suécia	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL	50mg	comprimido	via oral
Suécia	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	PLETAL	100mg	comprimido	via oral
Reino Unido	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	Pletal 50mg Tablets	50mg	comprimido	via oral
Reino Unido	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Estate Oxford Road Uxbridge GB-UB8 1LX MIDDLESEX United Kingdom	Pletal 100mg Tablets	100mg	comprimido	via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo cilostazol (ver Anexo I)

O cilostazol é um derivado da dihidroquinolinona que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos agentes antitrombóticos, inibidores da agregação plaquetária, excluindo heparina. O cilostazol é um derivado da dihidroquinolinona que inibe a fosfodiesterase da adenosina monofosfato cíclico (cAMP), suprimindo a degradação da cAMP e, por conseguinte, aumentando os níveis de cAMP nas plaquetas e nos vasos sanguíneos. Esse aumento provoca uma inibição da ativação e agregação plaquetárias e previne a libertação das substâncias inflamatórias e vasoativas pró-trombóticas. Os efeitos vasodilatadores do cilostazol são também possivelmente mediados por um aumento da cAMP. *Inibe igualmente a proliferação das células dos músculos lisos vasculares*, diminui o nível de triglicéridos e aumenta o nível de colesterol HDL.

A indicação terapêutica que foi aprovada para os medicamentos com cilostazol na Europa é a melhoria da distância máxima de caminhada e da distância máxima de caminhada sem dores em doentes com claudicação intermitente (CI), que não apresentam dor em repouso nem evidência de necrose dos tecidos periféricos (doença arterial periférica (DAP), estágio II de Fontaine).

A presente consulta nos termos do artigo 31.º foi iniciada por Espanha na sequência da uma revisão das notificações de segurança recebidas relativamente ao cilostazol no decurso dos primeiros 18 meses de comercialização em Espanha (o cilostazol foi autorizado em Espanha em 2008). As principais preocupações da autoridade espanhola centravam-se em notificações recebidas relativas a reações cardiovasculares (incluindo casos fatais de enfarte do miocárdio (EM), angina de peito e arritmias) e reações hemorrágicas, bem como interações medicamentosas. Um estudo de utilização do medicamento realizado numa região de Espanha revelou que os doentes que recebiam o cilostazol eram mais velhos e usavam mais medicação concomitante do que os que participaram nos ensaios clínicos. Por conseguinte, Espanha remeteu o cilostazol para o CHMP/EMA, solicitando o seu parecer nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, sobre a questão de saber se as autorizações de introdução no mercado dos a os medicamentos contendo cilostazol deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

Eficácia clínica

A eficácia do cilostazol foi avaliada em 14 ensaios clínicos que incluíram mais de 4000 doentes com claudicação intermitente (CI). Entre esses ensaios, oito foram de fase III, controlados e em dupla ocultação, dois dos quais compararam a eficácia do cilostazol com um comparador ativo (pentoxifilina) e um placebo ao longo de 24 semanas. Além disso, foi realizado um estudo de eficácia de fase IV, em dupla ocultação e controlado por placebo (estudo PACE), também com a pentoxifilina como comparador ativo. No total, 3122 doentes foram distribuídos aleatoriamente e receberam pelo menos uma dose de medicamento experimental nos 9 ensaios de eficácia. O parâmetro de avaliação final primário nos nove ensaios de eficácia (os chamados ensaios a médio prazo) foi a distância máxima de caminhada (distância de claudicação absoluta – DCA), medida através de testes em passadeira rolante. Os parâmetros de avaliação final secundários de eficácia incluíram a distância de caminhada sem dor (distância de claudicação inicial – DCI), medida através de exercício na passadeira rolante bem como avaliações da qualidade de vida.

A análise primária, pré-especificada nos protocolos, demonstrou a existência de uma distância de caminhada mais longa, estatisticamente significativa, nos doentes que receberam cilostazol 100 mg bid em comparação com um placebo. As estimativas pontuais na totalidade dos nove ensaios favoreceram o cilostazol 100 mg bid relativamente ao placebo e a análise demonstrou a superioridade estatística do cilostazol em comparação com o placebo em seis dos nove ensaios.

Uma meta-análise agregada destes ensaios em que foi utilizada a relação de médias geométricas para LOG (DCA na última consulta/DCA no nível inicial), relativamente a cilostazol versus placebo, demonstrou um efeito de tratamento de 1,15 (IC de 95%: 1,11 – 1,19) no que respeita à DCA.

Em todos os ensaios de eficácia, em comparação com o placebo, o cilostazol resultou numa melhoria percentual mais elevada a nível da DCA, a qual foi estatisticamente significativa em 6 dos 9 ensaios. O intervalo de melhoria situou-se entre +28% e +100% com cilostazol, e entre -10% e +42% com placebo, nos ensaios individuais. O aumento da distância de caminhada foi 35% mais elevado com o cilostazol do que com o placebo, quando comparada com a distância de caminhada no início do estudo. Os resultados relativos aos parâmetros de avaliação final secundários de eficácia foram consistentes com os resultados a nível da DCA.

O efeito do cilostazol nas distâncias de absolutas caminhada na passadeira rolante, expressas como um aumento absoluto em relação à distância de caminhada no início do estudo, variou entre +23 m e +109 m, em comparação com -2 m a +65 m no caso do placebo. A meta-análise da

diferença média ponderada (DMP) nos nove ensaios demonstrou também uma eficácia consistente do cilostazol em todos os ensaios. A DMP calcula uma melhoria média da distância de caminhada desde o início do estudo, de 87,4 m para cilostazol 100 mg bid e 43,7 m para placebo ($p < 0,0001$), com uma distância média de caminhada no início do estudo de cerca de 133 m (melhoria de 66% com cilostazol). O CHMP constatou que o aumento da distância de caminhada em piso plano seria provavelmente maior do que o aumento medido na passarela rolante – que está colocada numa inclinação.

Os dados relacionados com as avaliações de qualidade de vida e com as análises dos respondedores foram tidos em conta no âmbito da avaliação, na medida em que estes dados fornecem algumas informações relativas à questão da relevância clínica do efeito do tratamento, que se torna complicada pelo facto de ser provável que os doentes apresentem diferentes níveis de benefícios, consoante a gravidade dos seus sintomas de claudicação intermitente (CI). As meta-análises agregadas dos resultados apresentados pelos doentes com base no inquérito de saúde em versão curta (SF-36 – *short-form health survey*) e no questionário sobre incapacidade para caminhar (WIQ – *Walking Impairment Questionnaire*) demonstraram efeitos significativos do cilostazol, em comparação com o placebo, a nível da pontuação relativa ao funcionamento físico e ao componente físico do SF-36, bem como melhorias significativas nas classificações de velocidade e distância do WIQ. Uma maior proporção de «finalizadores» tratados com o cilostazol foram classificados como «respondedores», em comparação com os doentes que receberam o placebo (39,6% versus 26,3%). Consideram-se «respondedores» os doentes cuja distância de caminhada melhorou 50% ou mais relativamente ao valor que apresentavam no início do estudo.

Por conseguinte, o CHMP considerou que o cilostazol tem um efeito estatisticamente significativo, embora modesto, a nível da distância de caminhada, em doentes com CI, e que alguns doentes poderão beneficiar num grau clinicamente relevante.

Segurança clínica

Nesta revisão, foram tidos em conta os dados de segurança relativos ao cilostazol derivados dos ensaios de eficácia (ensaios a médio prazo), do ensaio de segurança a longo prazo CASTLE e dos estudos de prevenção do AVC, bem como as notificações de casos a partir de fontes espontâneas e de estudos não interventivos.

Não foram identificadas preocupações de segurança importantes a partir dos ensaios clínicos. Os acontecimentos adversos mais frequentes incluíram dor de cabeça, diarreia, fezes anormais, tonturas, palpitações e taquicardia, as quais já estão incluídas na informação do medicamento. Não se observou qualquer sinal de aumento da mortalidade nos ensaios clínicos, incluindo o estudo CASTLE.

O ensaio CASTLE teve por objetivo primário avaliar o efeito a longo prazo do cilostazol na mortalidade global. O estudo CASTLE incluiu doentes que tinham sido tratados por um período máximo de 3 anos. O estudo foi interrompido precocemente devido a uma taxa de acontecimentos mais baixa do que o esperado e a uma taxa de abandonos mais alta do que o esperado. O índice de causalidade relativo à mortalidade (cilostazol versus placebo) foi de 0,94, IC de 95% [0,63-1,39].

Os resultados dos ensaios clínicos não forneceram qualquer sinal de acontecimentos arritmicos cardíacos graves, mas foram recebidas notificações de um número reduzido de acontecimentos graves (taquicardia ventricular, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (incluindo *Torsade de Pointes*)) de fontes espontâneas/estudos não interventivos, sendo que alguns deles foram considerados compatíveis com os efeitos cronotrópicos do cilostazol. O CHMP considerou ser difícil avaliar a causalidade nestas notificações, sobretudo devido aos fatores de confundimento resultantes das patologias subjacentes nestes doentes. No entanto, constatou-se que a atividade do cilostazol como um inibidor da enzima fosfodiesterase (PDE-3) suscita uma preocupação potencial em matéria de segurança relativa às arritmias cardíacas que podem resultar do aumento da frequência cardíaca em repouso (demonstrou-se que o cilostazol aumenta a frequência cardíaca em ~5,1 e ~7,4 batimentos por minuto com as doses autorizadas). As palpitações e a taquicardia foram bem documentadas em ensaios clínicos. Tendo em conta este facto, o CHMP considerou que o uso do cilostazol deveria ser contraindicado em doentes com história de taquiarritmia grave e que deveriam ser introduzidas advertências adicionais na IM.

Outros acontecimentos adversos de interesse, como isquemia do miocárdio (enfarte do miocárdio, angina de peito, doença arterial coronária), insuficiência cardíaca congestiva e hipotensão, foram também identificados durante os ensaios clínicos de eficácia a médio prazo, com uma incidência mais elevada no grupo do cilostazol em comparação com placebo. No entanto, estes desequilíbrios envolveram números reduzidos de acontecimentos. Constatou-se que o número de casos de insuficiência cardíaca no estudo CASTLE era um pouco excessivo (cilostazol: 2,9% versus placebo:

2,4%) e hipotensão (cilostazol: 0,7% *versus* placebo: 0,1%). Por conseguinte, o CHMP considerou que o uso do cilostazol deveria ser contraindicado em doentes com angina de peito instável, enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses ou com uma intervenção coronária nos últimos 6 meses, e que deveria ser incluída uma advertência adicional na IM.

A atividade antiplaquetária do cilostazol resultou também numa preocupação de acontecimentos hemorrágicos. No ensaio CASTLE, observou-se uma taxa mais baixa de acontecimentos hemorrágicos no braço do cilostazol em comparação com o braço do placebo e o uso de aspirina concomitante não aumentou a frequência das hemorragias no subgrupo tratado com o cilostazol. No entanto, o tratamento concomitante com aspirina e clopidogrel aumentou o risco de hemorragia no grupo do cilostazol, em comparação com os doentes que receberam placebo. Tendo em conta este facto, o CHMP considerou que os doentes tratados concomitantemente com dois ou mais agentes antiplaquetários ou anticoagulantes adicionais (por exemplo, ácido acetilsalicílico (aspirina), clopidogrel, heparina, varfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) não deveriam ser tratados com medicamentos contendo cilostazol.

O cilostazol é essencialmente metabolizado por CYP3A4 e CYP2C19 e tem dois metabolitos ativos principais, OPC-13015 (deidrocilostazol, 3 a 7 vezes mais potente do que o cilostazol), e OPC-13213 (trans-hidroxi-cilostazol, 2 a 5 vezes menos potente do que o cilostazol). Tendo em conta o aumento da exposição ao cilostazol que resulta do uso concomitante de inibidores de CYP3A4 e CYP2C19 (como eritromicina, cetoconazol e omeprazol), o CHMP considerou que existe um potencial elevado para interações com outros medicamentos que poderão aumentar os riscos associados ao cilostazol. Por conseguinte, o Comité considerou que a redação do RCM na secção 4.5 deverá ser reforçada. O CHMP recomendou também uma redução da dose para 50 mg bid de cilostazol durante a utilização concomitante com tais medicamentos. Demonstrou-se que esta dose reduzida é clinicamente eficaz em ensaios clínicos em doentes que utilizam inibidores de CYP3A4 ou CYP2C19.

Conclusão geral

O cilostazol está associado a um aumento modesto mas estatisticamente significativo da distância de caminhada em comparação com placebo em doentes com CI, e este facto foi igualmente demonstrado através da utilização de medidas de qualidade de vida. Em termos de segurança, os dados dos ensaios clínicos mostraram que os acontecimentos adversos mais frequentes são dor de cabeça, diarreia, tonturas, palpitações, edema periférico e taquicardia, e estes acontecimentos adversos estavam incluídos na Informação do Medicamento. No entanto, os efeitos farmacológicos do cilostazol sugerem que poderá causar arritmias cardíacas mais graves em alguns doentes. Além disso, considerando a sua atividade antiplaquetária, é previsível que o cilostazol aumente o risco de hemorragia. No entanto, é difícil quantificar a causalidade e a magnitude deste risco, dada a ausência de um sinal claro nos ensaios clínicos e aos fatores de confundimento resultantes da medicação concomitante de base utilizada por estes doentes. As preocupações relacionadas com as interações com outros medicamentos (sobretudo inibidores de CYP3A4 e CYP2C19) e a possibilidade de um risco aumentado de efeitos adversos foram tidas em conta com a recomendação de uma redução da dose para 50 mg bid nos doentes a tomarem concomitantemente medicamentos que inibem estas enzimas.

Tendo em conta os benefícios modestos do cilostazol e as preocupações de segurança existentes, o Comité considera que a utilização do cilostazol deve ser restringida aos doentes que mais beneficiariam com o tratamento, ou seja, doentes nos quais as mudanças do estilo de vida (cessação tabágica e programas de exercício físico) e outras intervenções adequadas não proporcionaram um benefício suficiente. A adequação do tratamento com o cilostazol deve ser cuidadosamente avaliada, juntamente com outras opções terapêuticas, como a revascularização.

A pedido do CHMP, foi convocada uma reunião do grupo de aconselhamento de peritos *ad-hoc* em fevereiro de 2013. Em primeiro lugar, foi pedido aos peritos que analisassem a atual abordagem padrão ao tratamento clínico da doença arterial oclusiva periférica (DAOP), as características dos doentes tratados com cilostazol e a relevância clínica dos benefícios do cilostazol. Os peritos consideraram que o cilostazol tem um efeito benéfico nos doentes com claudicação intermitente limitadora que não conseguem seguir um programa de exercício físico, pois permite que esses doentes superem «o primeiro obstáculo». A partir desse momento, os doentes podem continuar a melhorar a sua distância de caminhada através de exercício físico. Os peritos reconheceram que o benefício dos medicamentos com cilostazol era reduzido mas clinicamente significativo, e suficiente para restabelecer a independência de alguns doentes e para os levar a iniciar o seu programa de reabilitação. Todos concordaram com a necessidade de rever a resposta do doente ao tratamento aos 3 meses e de só prosseguir o tratamento se a resposta fosse positiva. Os peritos reconheceram que determinados acontecimentos adversos menores foram observados com frequência em alguns doentes, mas nenhum perito registou qualquer efeito secundário importante.

O grupo de peritos teve em conta as notificações espontâneas de hemorragia relativas à utilização simultânea com um ou dois medicamentos antiplaquetários, mas ficaram tranquilizados com a ausência de evidência nos estudos controlados por placebo publicados. No entanto, os peritos reconheceram a existência de um risco de hemorragia com a terapêutica tripla e que é necessário evitar essa terapêutica (cilostazol e dois medicamentos antiplaquetários). Os peritos concordaram que o estudo CASTLE tem algumas limitações (incluindo finalização precoce e taxa elevada de abandonos, estudo restritivo em determinados grupos de doentes, exclusão de doentes de alto risco e revisão dos doentes pelos seus médicos num período de 6 meses), mas que algumas dessas limitações eram esperadas num estudo de Fase IV a longo prazo. Reconheceu-se terem sido notificadas menos acontecimentos adversos do que o esperado. Os peritos consideraram que os doentes incluídos constituíam uma representação razoável da vida real e que era difícil defender que o estudo não era tranquilizador e concordaram que o cilostazol revelara uma tendência de segurança consistente, idêntica à do placebo, a nível do conjunto dos parâmetros de avaliação final cardiovasculares. Embora se tratasse de uma análise *pós-hoc*, a demonstração de que os acontecimentos adversos cardíacos *major* (MACE) atualmente aceites nos estudos sobre novos fármacos (morte cardiovascular, EM não fatal e AVC) foram mais baixos, de forma estatisticamente significativa, no grupo do tratamento foi considerada garantia suplementar de segurança cardiovascular. O grupo considerou ser exequível excluir os doentes de alto risco cardiovascular na prática, e que essa exclusão limitaria também o risco de interações medicamentosas com agentes antiplaquetários (na medida em que a maioria dos doentes incluídos nesses grupos receberia terapêutica antiplaquetária dupla). O grupo acolheu com agrado a proposta dos titulares da AIM no sentido de recomendar uma redução para 50 mg bid em alguns subgrupos de doentes. Globalmente, o grupo considerou que este medicamento pode ser útil para um pequeno grupo de doentes com baixo risco de comorbilidades cardiovasculares, com claudicação intermitente limitadora e que não conseguem fazer uma reabilitação inicial através de exercício físico, ou para os quais a revascularização não é uma opção adequada.

Considerando todos os dados disponíveis relacionados com a segurança e eficácia do cilostazol, bem como as conclusões da reunião do grupo de peritos *ad-hoc*, o CHMP chegou a acordo quanto a uma série de medidas, incluindo a restrição da indicação a «utilização em segunda linha, em doentes nos quais as mudanças do estilo de vida (incluindo cessação tabágica e programas de exercício físico [supervisionados]) e outras intervenções adequadas não melhoraram de forma suficiente os sintomas de claudicação intermitente», e a introdução de três novas contraindicações: doentes com história de taquiarritmia grave, doentes tratados de forma concomitante com dois ou mais agentes antiplaquetários/anticoagulantes adicionais e doentes com angina de peito instável, que tenham tido enfarte do miocárdio ou intervenção coronária nos últimos 6 meses.

Passou a recomendar-se uma monitorização mais apertada do êxito do tratamento após 3 meses em vez de após 6 meses, com o propósito de suspender o uso do cilostazol quando o efeito do tratamento for considerado inadequado. Além disso, o cilostazol só deve ser iniciado por médicos com experiência no tratamento da claudicação intermitente, depois de a adequação do tratamento com o cilostazol ter sido cuidadosamente ponderada, juntamente com outras opções de tratamento, como a revascularização.

Para minimizar o risco de interações a nível do metabolismo dos medicamentos, foram introduzidas advertências no RCM e passou a recomendar-se a redução da dose para 50 mg bid nos doentes a tomarem medicamentos que inibem o CYP3A4 ou 2C19.

As medidas de farmacovigilância devem ser aumentadas através da apresentação de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) semestrais, incluindo notificações de segurança centradas em acontecimentos adversos cardiovasculares, acontecimentos adversos hemorrágicos e uso fora do âmbito da aprovação («off-label»).

Para garantir que os profissionais de saúde são informados sobre a indicação de utilização correta do medicamento, o titular da AIM introduziu as seguintes medidas: comunicação pró-ativa a médicos através do sítio da Internet da Otsuka Europe, nova formação das equipas de informação médica e equipas de comerciais nos países onde o cilostazol é comercializado. O CHMP aprovou uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC), com o objetivo de comunicar rapidamente o resultado da presente revisão.

Para determinar a eficácia das medidas supramencionadas, o CHMP concordou com dois estudos de utilização do medicamento (EUM). O primeiro EUM irá obter dados relativos ao nível inicial, com o objetivo de descrever as características dos novos utilizadores do cilostazol e a duração da utilização do cilostazol, bem como os padrões de interrupção. O estudo terá igualmente por objetivo quantificar o uso «off-label», descrever os padrões de dosagem e identificar as especialidades médicas dos clínicos que prescrevem cilostazol. O segundo EUM terá por finalidade avaliar a eficácia das alterações do RCM propostas, das iniciativas educacionais e de outras medidas de minimização dos riscos implementadas, em termos de mitigação do uso «off-label» e

da adesão dos prescritores ao RCM, em comparação com os dados de nível inicial. O CHMP concordou com o protocolo dos estudos.

Além disso, o titular da AIM concordou em realizar um estudo mecanicista destinado a obter informações adicionais sobre os efeitos do cilostazol com aspirina ou clopidogrel a nível da agregação plaquetária, bem como as suas consequências no que respeita ao tempo de hemorragia. Serão avaliados os valores excessivos do tempo de hemorragia que ocorram durante o tratamento com o cilostazol e que não estejam incluídos num intervalo pré-especificado a ser definido no protocolo e, quando o relatório final do estudo ficar disponível, serão propostas medidas adequadas de minimização dos riscos.

Relação benefício-risco

O Comité concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos com cilostazol destinados a melhorar a distância máxima de caminhada e a distância máxima de caminhada sem dores em doentes com claudicação intermitente (CI), que não apresentam dor em repouso nem evidência de necrose dos tecidos periféricos (doença arterial periférica, estágio II de Fontaine) permanece positiva nas condições normais de utilização, sujeita às restrições, advertências e alterações da Informação do Medicamento e das medidas de minimização dos riscos acordadas.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando o seguinte:

- o Comité teve em conta o procedimento efetuado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, relativamente aos medicamentos contendo cilostazol;
- o Comité reviu todos os dados fornecidos pelos titulares da AIM por escrito e na explicação oral e o resultado da reunião do grupo de aconselhamento de peritos *ad-hoc*;
- o Comité reviu todos os dados relativos a reações adversas medicamentosas, bem como todos os dados dos ensaios clínicos associados ao cilostazol e, em particular, os acontecimentos cardiovasculares e as reações hemorrágicas. Ainda que os dados dos ensaios clínicos não tenham confirmado as preocupações de segurança decorrentes da notificação espontânea de RAM, o CHMP concluiu não ser possível excluir o risco de hemorragia e de alguns acontecimentos cardiovasculares, incluindo taquiarritmias, nos doentes em risco. O CHMP concluiu igualmente que o risco de hemorragia foi mais elevado nos doentes tratados de forma concomitante com dois ou mais agentes antiplaquetários ou anticoagulantes adicionais. O Comité considera que, tendo em conta o metabolismo do cilostazol, existe um potencial para interações que podem aumentar os riscos associados ao cilostazol;
- tendo em conta as preocupações de segurança supramencionadas, o Comité concordou com uma série de medidas de minimização dos riscos, incluindo alterações da Informação do Medicamento, no sentido de reforçar a mesma com o objetivo de reduzir o risco de acontecimentos hemorrágicos, acontecimentos cardíacos e potenciais interações medicamentosas (contra-indicação nos doentes em risco, recomendação de ajuste da dose, reforço da advertência destinada a assegurar a adequação do tratamento com o cilostazol). O CHMP também concordou com a introdução de medidas destinadas a garantir que os profissionais de saúde são informados sobre as condições de utilização do medicamento. Por último, o Comité concordou com os estudos de utilização do medicamento para descrever as características dos novos utilizadores do cilostazol e a duração da utilização do cilostazol, bem como os padrões de interrupção, para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos implementadas;
- O Comité considera que o benefício do cilostazol é modesto, mas que foi demonstrado um aumento estatisticamente significativo da distância de caminhada em comparação com placebo nos doentes com claudicação intermitente;
- O Comité considera que alguns doentes poderão beneficiar de tratamento com o cilostazol num grau clinicamente relevante; no entanto, tendo em conta as preocupações de segurança existentes, o Comité considerou ser adequado restringir a utilização aos doentes que não responderam a uma mudança do estilo de vida e recomendar a continuação do tratamento apenas nos doentes que apresentarem uma resposta significativa nos 3 primeiros meses;
- Como consequência, o Comité concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo cilostazol é positiva nas condições normais de utilização, apenas na utilização em segunda linha, nos doentes nos quais as mudanças do estilo de vida e outras intervenções adequadas não melhoraram de forma suficiente os sintomas de claudicação intermitente,

sujeita às medidas de minimização dos riscos acordadas, incluindo alterações da Informação do Medicamento,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos contendo cilostazol referidos no Anexo I, de acordo com as alterações introduzidas no Resumo das Características do Medicamento, na Rotulagem e no Folheto Informativo conforme estabelecidas no Anexo III, e com as condições estipuladas no Anexo IV.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Medicamento contendo cilostazol (ver o Anexo I) 50 mg comprimidos

Medicamento contendo cilostazol (ver o Anexo I) 100 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido contém 50 mg de cilostazol.

Um comprimido contém 100 mg de cilostazol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos brancos, redondos, de face plana, gravados com “OG31” num dos lados.

Comprimidos brancos, redondos, de face plana, gravados com “OG30” num dos lados.

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

<Medicamento contendo cilostazol> é indicado para a melhoria das distâncias percorridas máximas e sem dor em doentes com claudicação intermitente, que não apresentam dor em repouso e não têm evidência de necrose tecidual periférica (doença arterial periférica, estadio II de Fontaine).

<Medicamento contendo cilostazol> é para uso em segunda linha, em doentes nos quais as modificações ao estilo de vida (incluindo a cessação do tabagismo e programas de exercício [com supervisão]) e outras intervenções apropriadas falharam em melhorar suficientemente os seus sintomas de claudicação intermitente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A posologia recomendada de cilostazol é de 100 mg duas vezes por dia. Cilostazol deve ser tomado 30 minutos antes após o pequeno-almoço e a refeição da noite. Tomar cilostazol com alimentos mostrou aumentar as concentrações plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) de cilostazol, que podem estar associadas a uma frequência aumentada de reações adversas.

Cilostazol deve ser iniciado por médicos com experiência na gestão da claudicação intermitente (ver também a secção 4.4).

O médico deve reavaliar o doente ao fim de 3 meses de tratamento com vista à descontinuação de cilostazol nos casos em que se observe um efeito inadequado ou em que os sintomas não tenham melhorado.

Os doentes a receber tratamento com cilostazol devem continuar com as modificações ao estilo de vida (cessação do tabagismo e exercício) e intervenções farmacológicas (como o tratamento hipolipidemiante e antiplaquetário) para reduzir o risco de acontecimentos cardiovasculares. Cilostazol não é um substituto para tratamentos deste tipo.

Recomenda-se a redução da dose para 50 mg duas vezes por dia nos doentes a receber medicamentos que inibam fortemente a CYP3A4, como por exemplo alguns macrólidos, antifúngicos de tipo azol, inibidores da protease ou medicamentos que inibam fortemente a CYP2C19, como por exemplo o omeprazol (ver secções 4.4 e 4.5).

Idosos

Não há requisitos posológicos especiais para os idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com uma depuração de creatinina > 25 ml/min. Cilostazol é contraindicado em doentes com uma depuração de creatinina ≤ 25 ml/min.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com doença hepática ligeira. Não há dados sobre doentes com compromisso hepático moderado ou grave. Uma vez que cilostazol é extensamente metabolizado pelas enzimas hepáticas, é contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade conhecida ao cilostazol ou a qualquer dos excipientes
- Compromisso renal grave: depuração de creatinina ≤ 25 ml/min
- Compromisso hepático moderado ou grave
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Gravidez
- Os doentes com qualquer predisposição conhecida para o sangramento (por ex., ulceração péptica ativa, AVC hemorrágico recente [nos últimos seis meses], retinopatia diabética proliferativa, hipertensão inadequadamente controlada)
- Os doentes com qualquer história de taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular ou múltiplos focos ectópicos ventriculares, estejam ou não adequadamente tratados, e em doentes com prolongamento do intervalo QTc
- Os doentes com história de taquiarritmia grave
- Os doentes tratados concomitantemente com dois ou mais agentes antiplaquetários ou anticoagulantes (por ex., ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, varfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban ou apixaban)
- Os doentes com *angina pectoris*, enfarte do miocárdio nos últimos 6 anos, ou uma intervenção coronária nos últimos 6 meses.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A adequabilidade do tratamento com cilostazol deve ser considerada cuidadosamente, juntamente com outras opções de tratamento como por exemplo a revascularização.

Com base no seu mecanismo de ação, cilostazol pode induzir taquicardia, palpitações, taquiarritmia e/ou hipotensão. O aumento na frequência cardíaca associado a cilostazol é de cerca de 5 a 7 bpm; nos doentes com este risco isto pode, consequentemente, induzir *angina pectoris*.

Os doentes que possam estar em risco aumentado de acontecimentos adversos graves cardíacos em resultado da frequência cardíaca aumentada, como por exemplo doentes com doença coronária estável, devem ser atentamente monitorizados durante o tratamento com cilostazol, enquanto o uso de cilostazol é contraindicado em doentes com *angina pectoris* instável, ou com enfarte do miocárdio / intervenção coronária nos últimos 6 meses, ou com história de taquiarritmias grave (ver secção 4.3).

Deve ter-se precaução ao prescrever cilostazol a doentes com ectopia auricular ou ventricular e a doentes com fibrilhação ou *flutter* auricular.

Os doentes devem ser advertidos no sentido de relatar qualquer episódio de sangramento ou formação fácil de equimoses durante a terapêutica. No caso de sangramento retiniano, a administração de cilostazol deve ser interrompida. Consultar as secções 4.3 e 4.5 para obter mais informações quanto aos riscos de sangramento.

Devido ao efeito inibitório da agregação plaquetária de cilostazol, é possível que ocorra um risco aumentado de sangramento em combinação com cirurgia (incluindo medidas invasivas *minor* como a extração dentária). Se um doente estiver previsto para cirurgia eletiva e o efeito antiplaquetário não for necessário, cilostazol deve ser interrompido 5 dias antes da cirurgia.

Houve relatos raros ou muito raros de alterações hematológicas, incluindo trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, pancitopenia e anemia aplásica (ver secção 4.8). A maioria dos doentes recuperou com a descontinuação de cilostazol. No entanto, alguns casos de pancitopenia e anemia aplásica tiveram um resultado fatal.

Para além de relatar episódios de sangramento e formação fácil de equimoses, os doentes devem ser advertidos no sentido de relatar quaisquer outros sinais que também possam sugerir o desenvolvimento precoce de discrasia sanguínea, como por exemplo pirexia e garganta inflamada. Deve efetuar-se um hemograma completo caso haja suspeita de infeção ou haja qualquer outra evidência clínica de discrasia sanguínea. Cilostazol deve ser prontamente descontinuado caso haja evidência clínica ou laboratorial de alterações hematológicas.

No caso de doentes a receber inibidores da CYP3A4 ou CYP2C19, os níveis plasmáticos de cilostazol mostraram ficar aumentados. Nestes casos, recomenda-se uma posologia de cilostazol 50 mg duas vezes por dia (ver a secção 4.5 para obter mais informações).

É necessária precaução ao coadministrar cilostazol com qualquer outro agente que tenha o potencial de reduzir a pressão arterial, devido à possibilidade de que possa haver um efeito hipotensor aditivo com uma taquicardia reflexa. Consultar também a secção 4.8.

Deve exercer-se precaução ao coadministrar cilostazol com quaisquer outros agentes que inibam a agregação plaquetária. Consultar a secção 4.3 e 4.5.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores da agregação plaquetária

Cilostazol é um inibidor PDE III com atividade antiplaquetária. Num estudo clínico realizado em participantes saudáveis, cilostazol administrado 150 mg 2x/dia durante cinco dias não resultou no prolongamento do tempo de sangramento.

Ácido acetilsalicílico (AAS)

A coadministração a curto prazo (≤ 4 dias) de AAS com cilostazol sugeriu um aumento de 23-25% na inibição de agregação plaquetária induzida por ADP *ex vivo*, quando comparado com AAS isolado.

Não houve tendências aparentes no sentido de uma maior frequência de efeitos adversos hemorrágicos em doentes a tomar cilostazol e AAS em comparação com doentes a tomar placebo e doses equivalentes de AAS.

Clopidogrel e outros medicamentos antiplaquetários

A administração concomitante de cilostazol e clopidogrel não teve qualquer efeito na contagem plaquetária, no tempo de protrombina (TP) ou no tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPa). Todos os participantes saudáveis do estudo apresentaram um prolongamento do tempo de sangramento com clopidogrel isolado e a administração concomitante com cilostazol não resultou num efeito adicional significativo no tempo de sangramento. Aconselha-se precaução ao coadministrar cilostazol com qualquer medicamento que iniba a agregação plaquetária. Deve ter-se em consideração a monitorização do tempo de sangramento em determinados intervalos. O tratamento com cilostazol é contraindicado nos doentes que estejam a receber dois ou mais agentes antiplaquetários/anticoagulantes adicionais (ver a secção 4.3).

Observou-se uma taxa mais elevada de hemorragia com o uso concomitante de clopidogrel, AAS e cilostazol no ensaio CASTLE.

Anticoagulantes orais como a varfarina

Num estudo clínico de dose única, não se observou inibição do metabolismo de varfarina ou um efeito nos parâmetros de coagulação (TP, TPPa, tempo de sangramento). No entanto, aconselha-se precaução nos doentes a receber cilostazol e qualquer agente anticoagulante, e é necessária a monitorização frequente para reduzir a possibilidade de sangramento.

O tratamento com cilostazol é contraindicado nos doentes a receber dois ou mais agentes antiplaquetários/anticoagulantes adicionais (ver a secção 4.3).

Inibidores enzimáticos do citocromo P-450 (CYP)

Cilostazol é extensivamente metabolizado pelas enzimas do CYP, em particular pela CYP3A4 e CYP2C19 e, em menor extensão, pela CYP1A2. O metabolito desidro, que tem 4-7 vezes a potência de cilostazol na inibição da agregação plaquetária, parece ser formado primariamente através da CYP3A4. O metabolito 4'-trans-hidroxi, com um quinto da potência de cilostazol, parece ser formado primariamente através da CYP2C19. Por conseguinte, os medicamentos que inibem a CYP3A4 (por ex., alguns macrólidos, antifúngicos de tipo azol, inibidores da protease) ou a CYP2C19 (como os inibidores da bomba de protões, IBP) aumentam a atividade farmacológica total e podem ter o potencial de aumentar os efeitos indesejáveis do cilostazol. Consequentemente, para os doentes a tomar concomitantemente inibidores fortes da CYP3A4 ou CYP2C19, a dose recomendada é de 50 mg duas vezes por dia (ver a secção 4.2).

A administração de cilostazol com eritromicina (um inibidor moderado da CYP3A4) resultou num aumento da AUC de cilostazol em 72%, acompanhado por um aumento de 6% na AUC do metabolito desidro e um aumento de 119% na AUC do metabolito 4'-trans-hidroxi.

Com base na AUC, a atividade farmacológica global de cilostazol aumenta 34% quando coadministrado com eritromicina. Com base nestes dados, a dose recomendada de cilostazol é de 50 mg 2x/dia na presença de eritromicina e agentes semelhantes (por ex. claritromicina).

A coadministração de doses únicas de cetoconazol (um inibidor do CYP3A4 com cilostazol resultou num aumento de 117% na AUC de cilostazol, acompanhado por uma diminuição de 15% na AUC do metabolito desidro e num aumento de 87% na AUC do metabolito 4'-trans-hidroxi. Com base na AUC, a atividade farmacológica global de cilostazol aumenta em 35% quando coadministrado com cetoconazol. Com base nestes dados, a dose recomendada de cilostazol é de 50 mg 2x/dia na presença de cetoconazol e agentes semelhantes (por ex., itraconazol)..

A administração de cilostazol 2x/dia com diltiazem (um inibidor fraco da CYP3A4) resultou num aumento da AUC de cilostazol de 44%, acompanhado por um aumento de 4% na AUC do metabolito desidro e de um aumento de 43% na AUC do metabolito 4'-trans-hidroxi.

Com base na AUC, a atividade farmacológica global de cilostazol aumenta em 19% quando coadministrado com diltiazem. Com base nestes dados, não é necessário o ajuste da dose.

A administração de uma dose única de 100 mg de cilostazol com 240 ml de sumo de toranja (um inibidor da CYP3A4 intestinal) não teve um efeito notável na farmacocinética de cilostazol. Com base nestes dados, não é necessário o ajuste da dose. Ainda é possível um efeito clinicamente relevante no cilostazol com quantidades mais elevadas de sumo de toranja.

A administração de uma dose única de 100 mg de cilostazol com omeprazol (um inibidor do CYP2C19) aumentou a AUC de cilostazol em 22%, acompanhado por um aumento de 68% na AUC do metabolito desidro e numa diminuição de 36% na AUC do metabolito 4'-trans-hidroxi. Com base na AUC, a atividade farmacológica global aumenta em 47%, quando coadministrado com omeprazol. Com base nestes dados, a dose recomendada de cilostazol é de 50 mg 2/dia na presença de omeprazol.

Substratos enzimáticos do citocromo P-450

Cilostazol mostrou aumentar a AUC de lovastatina (substrato sensível para a CYP3A4) e o respetivo ácido β -hidroxi em 70%. Aconselha-se precaução quando cilostazol é coadministrado com substratos de CYP3A4 com um índice terapêutico estreito (por ex., cisaprida, halofantrina, pimozida, derivados da cravagem do centeio). Aconselha-se precaução no caso de coadministração com estatinas metabolizadas pela CYP3A4, como exemplo atorvastatina e lovastatina.

Indutores enzimáticos do citocromo P-450

Os efeitos dos indutores de CYP3A4 e CYP2C19 (como por exemplo carbamazepina, fenitoína, rifampicina e erva-de-São-João) na farmacocinética não foram avaliados. O efeito antiplaquetário pode teoricamente ser alterado e deve ser monitorizado cuidadosamente quando cilostazol é coadministrado com indutores de CYP3A4 e CYP2C19.

Em ensaios clínicos, o tabagismo (que induz CYP1A2) diminuiu as concentrações plasmáticas de cilostazol em 18%.

Outras interações potenciais

É necessária precaução ao coadministrar cilostazol com qualquer outro agente que tenha o potencial para reduzir a pressão arterial devido à possibilidade de haver um efeito hipotensivo aditivo com uma taquicardia reflexa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de cilostazol em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver Secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. <Medicamento contendo cilostazol> não pode ser utilizado durante a gravidez (ver a secção 4.3).

Amamentação

A transferência de cilostazol para o leite materno foi registada em estudos realizados em animais. Desconhece-se a excreção de cilostazol no leite materno em seres humanos. Devido ao potencial efeito nocivo no recém-nascido amamentado por uma mãe em tratamento, o uso do <Medicamento contendo cilostazol> não é recomendado durante a amamentação.

Fertilidade

Cilostazol não alterou a fertilidade em estudos realizados em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Cilostazol pode causar tonturas e os doentes devem ser advertidos no sentido de exercerem precaução antes de conduzirem ou operarem maquinaria.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas notificadas com maior frequência em ensaios clínicos foram cefaleia (em > 30%), diarreia e fezes alteradas (em > 15% cada). Estas reações foram geralmente de intensidade ligeira a moderada e foram por vezes aliviadas através da redução da dose.

As reações adversas notificadas em ensaios clínicos e no período pós-comercialização estão incluídas na tabela abaixo.

As frequências correspondem a:

Muito frequentes	($\geq 1/10$)
Frequentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Pouco frequentes	($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Raras	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)
Muito raras	(< 1/10.000), desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

As frequências das reações observadas no período pós-comercialização são consideradas desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Equimose
	Pouco frequentes	Anemia
	Raras	Tempo de sangramento prolongado, trombocitemia
	Desconhecidas	Tendência para o sangramento, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reação alérgica
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Edema (periférico, facial), anorexia
	Pouco frequentes	Hiperglicemia, diabetes mellitus
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Ansiedade

Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Tonturas
	Pouco frequentes	Insónia, sonhos alterados
	Desconhecidas	Paresia, hipostesia
Afeções oculares	Desconhecidas	Conjuntivite
Afeções do ouvido e do labirinto	Desconhecidas	Tinido
Cardiopatias	Frequentes	Palpitação, taquicardia, <i>angina pectoris</i> , arritmia, extrassístoles ventriculares
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope
Vasculopatias	Pouco frequentes	Hemorragia ocular, epistaxe, hemorragia gastrointestinal, hemorragia não especificada, hipotensão ortostática
	Desconhecidas	Afrontamentos, hipertensão, hipotensão, hemorragia cerebral, hemorragia pulmonar, hemorragia muscular, hemorragia do trato respiratório, hemorragia subcutânea
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Rinite, faringite
	Pouco frequentes	Dispneia, pneumonia, tosse
	Desconhecidas	Pneumonia intersticial
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, fezes alteradas
	Frequentes	Náusea e vômitos, dispepsia, flatulência, dor abdominal
	Pouco frequentes	Gastrite
Afeções hepatobiliares	Desconhecidas	Hepatite, função hepática alterada, icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Exantema cutâneo, prurido
	Desconhecidas	Eczema, erupções cutâneas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseas	Pouco frequentes	Mialgia

Doenças renais e urinárias	Raras	Insuficiência renal, compromisso renal
	Desconhecidas	Hematúria, polaquiúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Dor torácica, astenia
	Pouco frequentes	Arrepios, mal-estar
	Desconhecidas	Pirexia, dor
Exames complementares de diagnóstico	Desconhecidas	Aumento do nível de ácido úrico, aumento da ureia sanguínea, aumento da creatinina sanguínea

Observou-se um aumento na frequência de palpitações e edema periférico quando cilostazol foi combinado com outros vasodilatadores que causam taquicardia reflexa, por ex., di-hidropiridina, bloqueadores dos canais de cálcio.

O único acontecimento adverso que resultou na descontinuação da terapêutica em $\leq 3\%$ dos doentes tratados com cilostazol foi cefaleia. Outras causas frequentes de descontinuação incluíram palpitação e diarreia (ambas com 1,1%).

O cilostazol, por si só, pode comportar um risco aumentado de sangramento e este risco pode ser potenciado pela coadministração com qualquer outro agente com um potencial deste tipo.

O risco de sangramento intraocular pode ser mais elevado nos doentes com diabetes.

Verificou-se um aumento na frequência de diarreia e palpitações em doentes com mais de 70 anos.

4.9 Sobredosagem

As informações relativas a sobredosagem aguda em seres humanos são limitadas. Os sinais e sintomas podem prever-se como sendo cefaleia intensa, diarreia, taquicardia e possivelmente arritmias cardíacas.

Os doentes devem ser observados e deve prestar-se tratamento de suporte. O estômago deve ser esvaziado através de vômito induzido ou lavagem gástrica, conforme o apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antitrombóticos, inibidores da agregação plaquetária excluindo a heparina.

Código ATC: B01AC

A partir de dados originados em nove estudos controlados por placebo (nos quais 1.634 doentes foram expostos a cilostazol), foi demonstrado que cilostazol melhora a capacidade de exercício, conforme avaliada através de alterações na distância absoluta de claudicação [*Absolute Claudication Distance*, ACD – ou distância máxima percorrida] e na distância inicial de claudicação [*Initial Claudication Distance*, ICD – ou distância percorrida sem dor] na prova de esforço em passadeira. Após 24 semanas de tratamento, cilostazol 100 mg 2x/dia os aumentos na média da ACD variaram entre 60,4 – 129,1 metros, enquanto a média dos aumentos de ICD variaram entre os 47,3 – 93,6 metros.

Uma meta-análise baseada nas diferenças da média ponderada entre nove estudos indicou que houve uma melhoria global absoluta pós-basal significativa de 42 m na distância máxima percorrida (ACD) para cilostazol 100 mg 2x/dia relativamente à melhoria observada com o placebo. Isto corresponde a uma melhoria relativa de 100% relativamente ao placebo. Este efeito pareceu mais baixo nos diabéticos do que nos não diabéticos.

Os estudos realizados em animais mostraram que cilostazol tem efeitos vasodilatadores e isto foi demonstrado em estudos de pequena dimensão realizados em seres humanos, em que o fluxo sanguíneo no tornozelo foi medido através de pletismografia com válvula baro-sensível. O cilostazol também inibe a proliferação de células de músculo liso nas células musculares lisas em ratos e em seres humanos *in vitro*, e inibe a reação de libertação plaquetária do fator de crescimento derivado das plaquetas e de PF-4 em plaquetas humanas.

Os estudos realizados em animais e no Homem (*in vivo* e *ex vivo*) mostraram que o cilostazol causa inibição reversível da agregação plaquetária. A inibição é eficaz contra uma gama de agregantes (incluindo tensão de cisalhamento [*shear stress*], ácido araquidónico, colagénio, ADP e adrenalina); no Homem, a inibição dura até 12 horas, e com a cessação da administração de cilostazol a recuperação da agregação ocorreu no prazo de 48-96 horas, sem hiperagregabilidade reflexa. Examinaram-se os efeitos dos lípidos plasmáticos em circulação nos doentes a tomar <Medicamento contendo cilostazol>. Após 12 semanas, em comparação com o placebo, o <Medicamento contendo cilostazol> 100 mg 2x/dia produziu uma redução nos triglicéridos de 0,33 mmol/l (15%) e um aumento no HDL-colesterol de 0,10 mmol/l (10%).

Foi conduzido um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de Fase IV, para avaliar os efeitos de cilostazol a longo prazo, com foco na mortalidade e na segurança. No total, foram tratados com cilostazol ou placebo 1.439 doentes com claudicação intermitente e sem insuficiência cardíaca, durante um período de até três anos. No que respeita à mortalidade, a taxa de eventos de Kaplan-Meier observada aos 36 meses para as mortes com o medicamento do estudo, com uma mediana de tempo de tratamento com o medicamento do estudo de 18 meses foi de 5,6% (IC a 95% de 2,8 a 8,4%) com cilostazol e de 6,8% (IC a 95% de 1,9 a 11,5%) com placebo. O tratamento com cilostazol a longo prazo não originou preocupações de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após doses múltiplas de cilostazol 100 mg duas vezes por dia em doentes com doença vascular periférica, o estado de equilíbrio atinge-se no prazo de 4 dias.

A $C_{m\acute{a}x}$ de cilostazol e dos respetivos metabolitos primários em circulação aumenta menos do que proporcionalmente com o aumento das doses. No entanto, a AUC para cilostazol e os respetivos metabolitos aumenta de forma aproximadamente proporcional com a dose.

A semivida aparente de eliminação de cilostazol é de 10,5 horas. Há dois metabolitos principais, um desidrocilostazol e um 4'-trans-hidroxycilostazol, ambos com semividas aparentes semelhantes. O metabolito desidro é um antiagregante plaquetário 4-7 vezes mais ativo que o componente progenitor, enquanto o metabolito 4'-trans-hidroxi apresenta um quinto da atividade. As concentrações plasmáticas (conforme medidas pela AUC) dos metabolitos desidro e 4'-trans-hidroxi são ~41% e ~12% das concentrações de cilostazol.

O cilostazol é eliminado predominantemente através do metabolismo e subsequente excreção urinária dos metabolitos. As isoenzimas primárias envolvidas no respetivo metabolismo são a CYP3A4 do citocromo P-450, em menor extensão a CYP2C19, e em extensão ainda menor a CYP1A2.

A via primária de eliminação é urinária (74%), sendo o restante excretado nas fezes. Não há uma quantidade mensurável de cilostazol inalterado excretado na urina, e menos de 2% da dose é excretada sob a forma do metabolito desidrocilostazol. Cerca de 30% da dose é excretada na urina sob

a forma do metabolito 4'-trans-hidroxi. O restante é excretado sob a forma de metabolitos, nenhum dos quais ultrapassa 5% do total excretado.

Cilostazol é 95-98% ligado às proteínas, predominantemente à albumina. O metabolito desidro e o metabolito 4'-trans-hidroxi são ligados às proteínas, respetivamente, 97,4% e 66%.

Não há evidência de que cilostazol induza enzimas microssomais hepáticas.

A farmacocinética de cilostazol e dos respetivos metabolitos não foi significativamente afetada pela idade ou pelo sexo nos participantes saudáveis com idades entre os 50-80 anos.

Nos participantes com compromisso renal grave, a fração livre de cilostazol foi 27% mais elevada e quer a $C_{máx}$ quer a AUC foram, respetivamente, 29% e 39% mais baixas do que nos participantes com uma função renal normal. A $C_{máx}$ e a AUC do metabolito desidro foram, respetivamente, 41% e 47% mais baixas do que nos participantes com compromisso renal grave, em comparação com participantes com função renal normal. A $C_{máx}$ e AUC do 4'-trans-hidroxicilostazol foram 173% e 209% mais elevadas em participantes com compromisso renal grave. O medicamento não pode ser administrado a doentes com depuração de creatinina < 25 ml/min (ver a secção 4.3).

Não há dados em doentes com compromisso hepático moderado a grave, e uma vez que cilostazol é extensivamente metabolizado pelas enzimas hepáticas, o medicamento não pode ser utilizado nestes doentes (ver a secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Cilostazol e vários dos respetivos metabolitos são inibidores da fosfodiesterase III, que suprime a degradação do AMP cíclico, resultando num aumento de cAMP em vários tecidos, incluindo as plaquetas e os vasos sanguíneos. Tal como acontece com outros agentes inotrópicos positivos e vasodilatadores, cilostazol produziu lesões cardiovasculares em cães. Estas lesões não foram observadas em ratos nem em macacos, e são consideradas específicas da espécie. A investigação do intervalo QTc em cães e macacos não mostrou prolongamento após a administração de cilostazol ou dos respetivos metabolitos.

Os estudos de mutagenicidade foram negativos quanto à mutação de genes bacterianos, reparação de ADN bacteriano, mutação de genes em células de mamíferos e aberrações cromossómicas da medula óssea *in vivo* em ratinhos. Nos testes *in vitro* em células do ovário de hamster chinês, o cilostazol produziu um aumento fraco mas significativo na frequência de aberrações cromossómicas. Não se observaram resultados neoplásicos fora do habitual em estudos de carcinogenicidade a dois anos em ratos com doses orais (alimentares) de até 500 mg/kg/dia, e nos ratinhos com doses de até 1000 mg/kg/dia.

No ratos aos quais foi administrado durante a gravidez, os pesos fetais diminuíram. Além disso, notou-se um aumento nos fetos com anomalias externas, viscerais e esqueléticas com as doses de nível elevado. Com doses de nível mais baixo, observaram-se atrasos na ossificação. A exposição na gravidez tardia resultou numa frequência aumentada de nados-mortos e em pesos mais baixos da descendência. Observou-se um aumento da frequência do atraso da ossificação do esterno em coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido de milho, celulose microcristalina, carmelose cálcica, hipromelose e estearato de magnésio.

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

3 anos.

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não exige condições especiais de conservação.

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixas contendo 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 e 168 comprimidos, bem como embalagens hospitalares com 70 (5 x 14) comprimidos embalados em “blisters” de PVC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

[Ver o Anexo I – A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Medicamento contendo cilostazol (ver Anexo I) 50 mg comprimidos

Medicamento contendo cilostazol (ver Anexo I) 100 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Cilostazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de cilostazol.

Cada comprimido contém 100 mg de cilostazol.

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

50 comprimidos

56 comprimidos

100 comprimidos

112 comprimidos

168 comprimidos

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

LOT

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Medicamento contendo cilostazol 50 mg
Medicamento contendo cilostazol 100 mg

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Carteiras “blister”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Medicamento contendo cilostazol (ver Anexo I) 50 mg comprimidos

Medicamento contendo cilostazol (ver Anexo I) 100 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Cilostazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Medicamento contendo cilostazol (ver Anexo I) 50 mg comprimidos

Medicamento contendo cilostazol (ver Anexo I) 100 mg comprimidos

Cilostazol

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Cilostazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é medicamento contendo cilostazol e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar medicamento contendo cilostazol
3. Como tomar medicamento contendo cilostazol
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar medicamento contendo cilostazol
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é medicamento contendo cilostazol e para que é utilizado

Medicamento contendo cilostazol pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 3. Tem várias ações, que incluem a dilatação de alguns vasos sanguíneos e a redução da atividade de coagulação (agregação) de algumas células sanguíneas chamadas plaquetas no interior dos vasos.

Foi-lhe prescrito medicamento contendo cilostazol para a “claudicação intermitente”. A claudicação intermitente é a dor semelhante a câibras que sente nas pernas ao andar e que é causada por um fornecimento insuficiente de sangue nas pernas. Medicamento contendo cilostazol consegue aumentar a distância que consegue percorrer sem dor, uma vez que melhora a circulação sanguínea nas pernas. Cilostazol só é recomendado para os doentes cujos sintomas não tenham melhorado suficientemente depois de fazerem alterações ao estilo de vida (como por exemplo parar de fumar e aumentar o exercício) e depois de outras intervenções apropriadas. É importante que continue as modificações que fez ao seu estilo de vida enquanto estiver a tomar cilostazol.

2. O que precisa de saber antes de tomar medicamento contendo cilostazol

Não tome medicamento contendo cilostazol

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao cilostazol ou a qualquer outro componente deste medicamento.
- se sofre de “insuficiência cardíaca”.
- se tem dor torácica persistente ou teve um “ataque cardíaco” ou fez alguma operação ao coração nos últimos seis meses.
- se sofre ou já sofreu perdas temporárias de consciência devido a doença cardíaca, ou a quaisquer perturbações graves do batimento cardíaco.
- se sabe que tem uma doença que aumenta o seu risco de sangrar ou fazer “nódos negros” (equimoses), como por exemplo:
 - úlcera(s) ativa(s) no estômago.
 - AVC nos últimos seis meses.
 - problemas nos olhos, se tem diabetes.
 - se a sua pressão arterial não está bem controlada.

- se está a tomar ácido acetilsalicílico e clopidogrel, ou qualquer outra combinação de dois ou mais medicamentos que possam aumentar o seu risco de sangramento [fale com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza]
- se tem doença renal grave ou doença hepática moderada ou grave.
- se está grávida

Tome especial cuidado com medicamento contendo cilostazol

Antes de tomar medicamento contendo cilostazol, certifique-se de que o seu médico sabe:

- se tem um problema grave de coração ou quaisquer problemas com o seu batimento cardíaco.
- se tem problemas com a sua pressão arterial.

Durante o tratamento com <Medicamento contendo cilostazol>, certifique-se de que:

- Se precisar de ser submetido a alguma cirurgia, incluindo a remoção de dentes, informe o seu médico ou dentista de que está a tomar <Medicamento contendo cilostazol>.
- Se fizer equimoses ou sangrar facilmente, pare de tomar <Medicamento contendo cilostazol> e informe o seu médico.

Outros medicamentos e medicamento contendo cilostazol

Antes de começar a tomar medicamento contendo cilostazol, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Especificamente, deve informar o seu médico se tomar medicamentos geralmente usados para tratar doenças dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos ou das articulações, ou se tomar medicamentos para reduzir a coagulação do sangue. Estes medicamentos incluem:

- ácido acetilsalicílico
- clopidogrel
- medicamentos anticoagulantes (por ex., varfarina, dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou heparinas de baixo peso molecular).

Se está a tomar medicamentos deste tipo com o medicamento contendo cilostazol, o seu médico pode fazer umas análises de rotina ao sangue.

Alguns medicamentos podem interferir com o efeito do medicamento contendo cilostazol quando, tomados em conjunto. Podem aumentar os efeitos secundários de medicamento contendo cilostazol ou tornar medicamento contendo cilostazol menos eficaz. Medicamento contendo cilostazol pode fazer o mesmo a outros medicamentos. Antes de começar a tomar medicamento contendo cilostazol, informe o seu médico se estiver a tomar:

- eritromicina, claritromicina ou rifampicina (antibióticos)
- cetoconazol (para tratar infeções fúngicas)
- omeprazol (para tratar o excesso de ácido no estômago)
- diltiazem (para tratar a pressão arterial elevada ou a dor torácica)
- cisaprida (para tratar problemas de estômago)
- lovastatina, sinvastatina ou atorvastatina (para tratar o colesterol alto no sangue)
- halofantrina (para tratar a malária)
- pimozida (para tratar doenças mentais)
- derivados da cravagem do centeio (para tratar a enxaqueca, por ex., ergotamina, di-hidroergotamina)
- carbamazepina ou fenitoína (para tratar convulsões)
- erva-de-São-João (um remédio de ervanária)

Se não tem a certeza se isto se aplica aos seus medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Antes de começar a tomar medicamento contendo cilostazol, informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos para a pressão arterial elevada, porque medicamento contendo cilostazol pode ter um

efeito adicional de redução na sua pressão arterial. Se a sua pressão arterial baixar demasiado, isso pode causar um batimento cardíaco rápido. Estes medicamentos incluem:

- Diuréticos (por ex., hidroclorotiazida, furosemida)
- bloqueadores do canal de cálcio (por ex., verapamil, amlodipina)
- inibidores da ECA (por ex., captopril, lisinopril)
- bloqueadores do recetor II da angiotensina (por ex., valsartan, losartan)
- bloqueadores beta (por ex., labetalol, carvedilol).

Pode não haver problema em tomar os medicamentos referidos acima juntamente com medicamento contendo cilostazol e o seu médico poderá decidir o que é adequado para si.

Tomar medicamentos contendo cilostazol com alimentos e bebidas

Os comprimidos de medicamento contendo cilostazol devem ser tomados 30 minutos antes do pequeno-almoço e a refeição da noite.

Tome sempre os seus comprimidos com um copo de água.

Gravidez e amamentação

Medicamento contendo cilostazol **NÃO PODE** ser utilizado durante a gravidez.

Para as mães a amamentar, o uso de medicamento contendo cilostazol **NÃO É RECOMENDADO**.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Medicamento contendo cilostazol pode causar tonturas. Caso se sinta tonto após tomar os comprimidos de medicamento contendo cilostazol **NÃO** conduza e não use quaisquer instrumentos ou máquinas e informe o seu médico ou farmacêutico.

3. Como tomar medicamento contendo cilostazol

- Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- A dose habitual é de dois comprimidos de 50 mg duas vezes por dia (de manhã e à noite). Esta dose não precisa de ser alterada para idosos. No entanto, o seu médico pode receitar uma dose mais baixa se estiver a tomar outros medicamentos que possam interferir com o efeito do <Medicamento contendo cilostazol>.
- A dose habitual é de um comprimido de 100 mg duas vezes por dia (de manhã e à noite). Esta dose não precisa de ser alterada para idosos. No entanto, o seu médico pode receitar uma dose mais baixa se estiver a tomar outros medicamentos que possam ter efeito em <Medicamento contendo cilostazol>.
- Os comprimidos de medicamento contendo cilostazol devem ser tomados 30 minutos antes do pequeno-almoço e a refeição da noite. Tome sempre os seus comprimidos com um copo de água.

Por vezes pode sentir os benefícios de tomar o medicamento contendo cilostazol no prazo de 4–12 semanas de tratamento. O seu médico irá avaliar o seu progresso passados 3 meses de tratamento e pode recomendar que descontinue cilostazol se o efeito do tratamento for insuficiente.

Medicamento contendo cilostazol não é adequado para crianças.

Se tomar mais medicamento contendo cilostazol do que deveria

Se por qualquer motivo tomou mais comprimidos de medicamento contendo cilostazol do que deveria, pode apresentar sinais e sintomas como uma forte dor de cabeça, diarreia, queda da pressão arterial e irregularidades no seu batimento cardíaco.

Se tomou mais comprimidos do que a dose que lhe foi receitada, contacte imediatamente o seu médico ou o seu hospital local. Lembre-se de levar consigo a embalagem, para que seja claro qual o medicamento que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar medicamento contendo cilostazol

Caso falhe uma dose, não se preocupe; espere até à próxima dose para tomar o seu próximo comprimido e depois continue normalmente. **NÃO** tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar medicamento contendo cilostazol

Se parar de tomar medicamento contendo cilostazol as suas pernas podem voltar a ficar como estavam, ou ficar piores. Portanto, só deve parar de tomar medicamento contendo cilostazol se notar efeitos secundários que necessitem atenção urgente (ver secção 4) ou se o seu médico lhe disser para parar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, medicamento contendo cilostazol pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrer algum dos seguintes efeitos secundários, pode necessitar de cuidados médicos urgentes. Pare de tomar medicamento contendo cilostazol e contacte um médico ou dirija-se imediatamente ao hospital mais próximo.

- AVC
- ataque cardíaco
- problemas de coração, que podem causar falta de ar ou tornozelos inchados
- batimento cardíaco irregular (novo ou a agravar-se)
- sangramento visível
- formação fácil de “nódos negros” (equimoses)
- doença grave com aparecimento de bolhas na pele, boca, olhos e órgãos genitais
- amarelecimento da pele ou da parte branca do olho, causado por problemas do fígado ou do sangue (icterícia)

Também deve informar imediatamente o seu médico se tiver febre ou a garganta inflamada. Pode precisar de fazer análises ao sangue e o seu médico irá decidir sobre a continuação do seu tratamento.

Registaram-se os seguintes efeitos secundários para medicamento contendo cilostazol. Deve informar o seu médico assim que possível:

Efeitos secundários muito frequentes (afetam mais de 1 em cada 10 pessoas)

- dor de cabeça
- fezes alteradas
- diarreia

Efeitos secundários frequentes (afetam menos de 1 em 10, mas mais de 1 em 100 pessoas)

- batimento cardíaco acelerado
- coração a bater com muita força (palpitações)
- dor no peito
- tonturas
- garganta inflamada
- corrimento do nariz (rinite)
- dor abdominal
- desconforto abdominal (indigestão)
- sentir-se enjoado ou vomitar (náusea ou vómitos)

- perda de apetite (anorexia)
- arrotos ou gases em excesso (flatulência)
- inchaço dos tornozelos, pés ou rosto
- erupção cutânea ou alterações na aparência da pele
- comichão na pele
- sangramento disperso na pele
- fraqueza em geral

Efeitos secundários pouco frequentes (afetam menos de 1 em 100, mas mais de 1 em 1.000 pessoas)

- ataque cardíaco
- batimento cardíaco irregular (novo ou a piorar)
- problemas de coração que podem causar falta de ar ou inchaço dos tornozelos
- pneumonia
- tosse
- arrepios
- sangramento inesperado
- tendência para sangrar (por ex., do estômago, olhos ou músculos, deitar sangue do nariz e sangue na saliva ou na urina)
- diminuição dos glóbulos vermelhos do sangue
- tonturas ao levantar-se
- desmaio
- ansiedade
- dificuldade em dormir
- sonhos fora do habitual
- reação alérgica
- dores
- diabetes e aumento do açúcar no sangue
- dor de estômago (gastrite)
- mal-estar

Pode haver um risco mais elevado de sangramento nos olhos nas pessoas com diabetes.

Efeitos secundários raros (afetam menos de 1 em 1.000, mas mais de 1 em 10.000 pessoas)

- tendência para sangrar mais tempo do que o habitual
- aumento das plaquetas no sangue
- problemas com os rins

Registaram-se os efeitos secundários seguintes durante a utilização de medicamento contendo cilostazol, mas não se sabe com que frequência possam ocorrer:

- alterações na pressão arterial
- diminuição dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas no sangue
- dificuldade em respirar
- dificuldade em mexer-se
- febre
- afrontamentos
- eczema e outras erupções cutâneas
- sensação reduzida da pele
- olhos lacrimejantes ou pegajosos (conjuntivite)
- zumbido nos ouvidos (tinido)
- problemas de fígado, incluindo hepatite
- alterações na urina

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

5. Como conservar medicamento contendo cilostazol

Manter este medicamento fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no “blister” após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

[A ser completado nacionalmente]

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de medicamento contendo cilostazol

- A substância ativa é cilostazol. Um comprimido contém 50 mg de cilostazol.
- A substância ativa é cilostazol. Um comprimido contém 100 mg de cilostazol.
- Os outros componentes são amido de milho, celulose microcristalina, carmelose cálcica, hipromelose e estearato de magnésio.

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspecto de medicamento contendo cilostazol e conteúdo da embalagem

O comprimido de 50 mg de medicamento contendo cilostazol é um comprimido branco, redondo, de face plana, gravado com “OG31” num dos lados.

O comprimido de 100 mg de medicamento contendo cilostazol é um comprimido branco, redondo, de face plana, gravado com “OG30” num dos lados.

O seu medicamento vem em caixas de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 ou 168 comprimidos, ou em embalagens hospitalares com 70 (5 x 14) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados-Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

França	< Médicament contenant du cilostazol > 50 mg comprimé
Alemanha	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 50 mg Tabletten
Itália	< Medicinale contenente cilostazolo > 50 mg compresse
Espanha	< Medicamento que contiene cilostazol > 50 mg comprimidos
Suécia	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 50 mg tabletter
Reino Unido	< Cilostazol-containing medicinal product > 50 mg tablets
França	< Médicament contenant du cilostazol > 100 mg comprimé
Alemanha	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 100 mg Tabletten
Itália	< Medicinale contenente cilostazolo > 100 mg compresse
Espanha	< Medicamento que contiene cilostazol > 100 mg comprimidos

Suécia	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 100 mg tabletter
Reino Unido	< Cilostazol-containing medicinal product > 100 mg tablets

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]

Anexo IV

Condições da Autorização de Introdução no Mercado

Condições da Autorização de Introdução no Mercado

As Autoridades Nacionais Competentes (ANC) do(s) Estado(s)-Membro(s) ou Estado(s)-Membro(s) de Referência (EMR), sempre que aplicável, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo(s) titular(es) da AIM:

Os titulares da AIM apresentarão um Plano de Gestão do Risco (PGR) da UE para os medicamentos, de acordo com as Boas Práticas de Farmacovigilância da UE e incluindo as seguintes medidas:

- Redução da periodicidade dos RPS até 2016, passando de 3 em 3 anos para RPS semestrais. Juntamente com os RPS semestrais, devem ser apresentadas notificações de segurança centradas em acontecimentos adversos cardiovasculares, acontecimentos adversos hemorrágicos e uso «off-label».

Primeira data de fecho dos dados (*data lock point – DLP*): 30 de agosto de 2013

- Realização de um estudo de utilização do medicamento para descrever as características dos novos utilizadores do cilostazol e a duração da utilização do cilostazol, bem como os padrões de interrupção. O estudo terá igualmente por objetivo quantificar o uso «off-label», descrever os padrões de dosagem e identificar as especialidades médicas dos clínicos que prescrevem cilostazol.

Prazo de apresentação do relatório final do estudo: 30 de junho de 2014.

- O titular da AIM deve realizar um estudo de utilização do medicamento para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos implementada em termos de mitigação do uso «off-label» e da adesão dos prescritores ao RCM.

Prazo de apresentação dos relatórios finais do estudo: 31 de dezembro de 2016.