

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PLADIZOL 100 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 100 mg Cilostazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Eine Tablette enthält 40 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, oder beinahe weißer, runde, bikonvexe Tabletten mit Prägung „C100“.  
Abmessungen: Durchmesser 8,6 mm ± 25%, Dicke 4,20 mm ± 25%.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

PLADIZOL dient zur Verbesserung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens, die keinen Ruheschmerz und keine Anzeichen von peripheren Gewebnekrosen haben (periphere arterielle Verschlusskrankheit Fontaine-Stadium II).

Pladizol ist zur Second-Line-Therapie bei Patienten indiziert, bei denen eine Lebensstilumstellung (einschließlich Einstellen des Rauchens und körperliches Training [unter Anleitung]) und andere geeignete Maßnahmen nicht zu einer ausreichenden Verbesserung der Symptome ihrer Claudicatio intermittens führten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung für Cilostazol beträgt zweimal täglich 100 mg.

Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden. Die Einnahme von Cilostazol mit Nahrungsmitteln zeigt einen Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Cilostazol. Dies kann mit einem erhöhten Auftreten von unerwünschten Reaktionen verbunden sein.

Die Behandlung mit Cilostazol sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung von Claudicatio intermittens haben (siehe auch Abschnitt 4.4).

Nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten sollte der Arzt den Patienten erneut untersuchen und die Behandlung mit Cilostazol abbrechen, falls Cilostazol keine angemessene Wirkung zeigt oder die Symptome sich nicht verbessert haben.

Patienten, die mit Cilostazol behandelt werden, sollten ihre Lebensstilumstellung (Einstellen des Rauchens und körperliches Training) sowie auch ihre medikamentöse Behandlung (z.B. Lipidsenker und Thrombozytenaggregationshemmer) fortsetzen, um das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen zu senken. Cilostazol ist kein Ersatz für diese Behandlungen.

Eine Reduktion der Dosis auf zweimal täglich 50 mg wird bei den Patienten empfohlen, die Arzneimittel mit starker CYP3A4-Hemmung einnehmen, wie z.B. einige Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren, oder Arzneimittel mit starker CYP2C19-Hemmung, wie z. B. Omeprazol (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

#### Ältere Menschen

Es gibt keine speziellen Dosisempfehlungen für ältere Menschen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht untersucht.

#### Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance von > 25 ml/min ist keine Dosisanpassung notwendig. Cilostazol ist bei Patienten mit einer Kreatininclearance von ≤ 25 ml/min kontraindiziert.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten Lebererkrankungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Da Cilostazol weitgehend durch Leberenzyme metabolisiert wird, ist es bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Cilostazol oder einen der sonstigen Bestandteile.
- schwere Nierenfunktionsstörungen: Kreatininclearance ≤ 25 ml/min
- mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen
- chronische Herzinsuffizienz
- Schwangerschaft
- Patienten mit jeder bekannten Neigung zu Blutungen (z. B. aktives Magengeschwür, kurz zurückliegender hämorrhagischer Schlaganfall [innerhalb der letzten sechs Monate], proliferative diabetische Retinopathie, schlecht eingestellte Hypertonie).
- Patienten mit anamnestisch bekannter ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder multifokalen ventrikulären Ektopien, unabhängig davon, ob adäquat behandelt oder nicht behandelt, sowie bei Patienten mit einer QTc-Intervall-Verlängerung.
- Patienten mit anamnestisch bekannter schwerer Tachyarrhythmie

- Patienten, die gleichzeitig zusätzlich mit mindestens zwei Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen behandelt werden (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Heparin, Warfarin, Acenocumarol, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban)
- Patienten mit instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate oder einer Koronarintervention in den letzten 6 Monaten.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ob Cilostazol zur Behandlung geeignet ist, sollte mit anderen Behandlungsoptionen, wie z. B. Revaskularisation, sorgfältig abgewogen werden.

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Cilostazol eine Tachykardie, Palpitation, Tachyarrhythmie und/oder Hypotonie hervorrufen. Die mit Cilostazol assoziierte Erhöhung der Herzfrequenz beträgt ca. 5 bis 7 Schläge pro Minute; bei Risikopatienten kann dies folglich zu einer Angina pectoris führen.

Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte kardiale Ereignisse als Folge einer erhöhten Herzfrequenz, z. B. Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit, sollten während der Behandlung mit Cilostazol engmaschig überwacht werden. Dagegen ist der Einsatz von Cilostazol bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt/Koronarintervention innerhalb der letzten 6 Monate oder einer anamnestisch bekannten schweren Tachyarrhythmie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Cilostazol sollte bei Patienten mit einer atrialen oder ventrikulären Ektopie sowie bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit Vorsicht verordnet werden.

Patienten sollten ausdrücklich darauf hingewiesen werden, jeden Vorfall einer Blutung oder Neigung zu Hämatomen während der Behandlung zu melden. Bei einer Netzhautblutung sollte die Behandlung mit Cilostazol abgebrochen werden. Weitere Informationen zu der Gefahr von Blutungen siehe Abschnitt 4.3 und 4.5.

Aufgrund der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Cilostazol ist bei chirurgischen Eingriffen ein erhöhtes Blutungsrisiko möglich (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. einer Zahnextraktion). Wenn bei einem Patienten ein chirurgischer Eingriff geplant ist und eine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung nicht erforderlich ist, sollte Cilostazol 5 Tage vor dem Eingriff abgesetzt werden.

Es hat selten bzw. sehr selten Berichte über Blutbildveränderungen, einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Pancytopenie und aplastischer Anämie gegeben (Siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Patienten erholten sich nach dem Absetzen von Cilostazol. Einige Fälle von Pancytopenie und aplastischer Anämie verliefen jedoch tödlich. Die Patienten sind ausdrücklich darauf hinzuweisen, außer Blutungsereignissen und der Neigung zu Hämatomen auch sofort alle anderen Anzeichen zu

melden, die auf erste Zeichen einer Blutdyskrasie hinweisen, z. B. Pyrexie oder Halsschmerzen. Bei Verdacht auf eine Infektion oder bei einem anderen klinischen Nachweis einer Blutdyskrasie sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Cilostazol sollte sofort abgesetzt werden, wenn es klinische oder laborchemische Nachweise für Blutbildveränderungen gibt.

Bei Patienten, die starke CYP3A4- oder CYP2C19-Hemmer erhielten, war der Plasmaspiegel von Cilostazol erhöht. Für diesen Fall wird eine Dosierung von zweimal täglich 50 mg Cilostazol empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 für weitere Informationen).

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Verabreichung von Cilostazol und anderen Substanzen, die blutdrucksenkend wirken können, weil es dadurch zu einem additiven hypotensiven Effekt mit reflektorischer Tachykardie kommen kann. Siehe auch Abschnitt 4.8.

Bei der Verabreichung von Cilostazol zusammen mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern ist Vorsicht geboten. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

*Hinweis auf enthaltene Hilfsstoffe mit bekannter Wirkung:* Cilostazol enthält Sorbitol. Patienten mit einer Fructoseintoleranz dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Thrombozytenaggregationshemmer

Cilostazol ist ein PDE III-Hemmer mit thrombozytenaggregationshemmender Aktivität. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden führte die Einnahme von 150 mg Cilostazol zweimal täglich über fünf Tage zu keiner Verlängerung der Blutungszeit.

##### Acetylsalicylsäure (ASS)

Verglichen mit der alleinigen Gabe von ASS zeigte die kurzzeitige ( $\leq 4$  Tage) gleichzeitige Anwendung von ASS und Cilostazol eine 23-25%ige Zunahme der Hemmung der ADP-induzierten *ex-vivo*-Thrombozytenaggregation. Bei Patienten, die Cilostazol und ASS einnahmen, gab es keine offensichtlichen Trends in Richtung eines vermehrten Auftretens hämorrhagischer Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten, die Placebo und äquivalente Dosen ASS einnahmen.

##### Clopidogrel und andere

##### thrombozytenaggregationshemmende Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von Cilostazol und Clopidogrel hatte keinen Einfluss auf die Thrombozytenzahl, die Prothrombinzeit (PT) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Alle gesunden Studienteilnehmer zeigten bei alleiniger Behandlung mit Clopidogrel eine verlängerte Blutungszeit. Die gleichzeitige Gabe von Cilostazol führte nicht zu einem signifikanten zusätzlichen Effekt auf die Blutungszeit. Vorsicht ist angeraten bei gleichzeitiger Gabe von Cilostazol und anderen, die Thrombozytenaggregation hemmenden Arzneimitteln. Eine regelmäßige Überwachung der Blutungszeit ist zu erwägen. Bei Patienten, die mit mindestens zwei Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulanzen zusätzlich

behandelt werden, ist die Behandlung mit Cilostazol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel, ASS und Cilostazol kam es in der CASTLE-Studie zu einer Erhöhung der Blutungsrate.

#### Orale Antikoagulanzen wie Warfarin

In einer klinischen Einzeldosis-Studie konnte keine Hemmung des Metabolismus von Warfarin oder ein Effekt auf die Gerinnungsparameter (PT, aPTT, Blutungszeit) beobachtet werden. Dennoch ist Vorsicht angeraten bei Patienten, die sowohl Cilostazol als auch andere Substanzen mit gerinnungshemmender Wirkung erhalten. Es sollten häufige Kontrollen durchgeführt werden, um die Blutungsgefahr zu reduzieren.

Bei Patienten, die mit mindestens zwei Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen zusätzlich behandelt werden, ist die Behandlung mit Cilostazol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Cytochrom P-450-(CYP-)Enzyminhibitoren

Cilostazol wird weitgehend durch CYP-Enzyme metabolisiert, insbesondere durch CYP3A4 und CYP2C19, in geringerem Maße durch CYP1A2. Der Dehydro-Metabolit, der eine 4- bis 7-mal größere thrombozytenhemmende Wirkung als Cilostazol hat, scheint primär über CYP3A4 gebildet zu werden. Der 4'-trans-Hydroxy-Metabolit mit einem Fünftel der Potenz von Cilostazol wird anscheinend hauptsächlich über CYP2C19 gebildet. Daher erhöhen Arzneimittel mit Hemmwirkung auf CYP-3A4 (z. B. einige Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren) oder CYP2C19 (wie Protonenpumpenhemmer, PPI) die pharmakologische Gesamttaktivität von Cilostazol und können die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken. Aus diesem Grund beträgt die empfohlene Dosis für Patienten, die starke CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren einnehmen, zweimal täglich 50 mg (siehe Abschnitt 4.2).

Die Gabe von Cilostazol in Kombination mit Erythromycin (ein CYP3A4-Inhibitor) führte zu einem Anstieg der AUC von Cilostazol um 72 %, begleitet von einem Anstieg um 6 % der AUC des Dehydro-Metaboliten und einem Anstieg um 119 % der AUC des 4'-trans-Hydroxy-Metaboliten. Auf der Basis der AUC steigt die pharmakologische Gesamttaktivität von Cilostazol um 34 %, wenn es in Kombination mit Erythromycin verabreicht wird. Basierend auf diesen Daten beträgt die empfohlene Dosis von Cilostazol 50 mg zweimal täglich, wenn es in Kombination mit Erythromycin und ähnlichen Substanzen (z.B. Clarithromycin) gegeben wird.

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (ein Inhibitor von CYP-3A4) und Cilostazol führte zu einem Anstieg der AUC von Cilostazol um 117 %, begleitet von einer Senkung der AUC des Dehydro-Metaboliten um 15 % und einem Anstieg der AUC des 4'-trans-Hydroxy-Metaboliten um 87 %. Auf der Basis der AUC steigt die pharmakologische Gesamttaktivität von Cilostazol um 35 %, wenn es in Kombination mit Ketoconazol verabreicht wird. Basierend auf diesen Daten beträgt die empfohlene Dosis von Cilostazol 50 mg zweimal täglich, wenn es in Kombination mit Ketoconazol und ähnlichen Substanzen (z.B. Itraconazol) verabreicht wird.

Die Verabreichung von Cilostazol zusammen mit Diltiazem (einem schwachen CYP3A4-Inhibitor) führte zu einem Anstieg der AUC von Cilostazol von 44 %, begleitet von einem Anstieg um 4 % in der AUC des Dehydro-Metaboliten und einem Anstieg um 43 % der AUC des 4'-trans-Hydroxy-Metaboliten. Auf der Basis AUC steigt die pharmakologische Gesamttaktivität von Cilostazol um 19 %, wenn es in Kombination mit Diltiazem gegeben wird. Basierend auf diesen Daten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Einnahme einer Einzeldosis von 100 mg Cilostazol mit 240 ml Grapefruitsaft (ein Inhibitor des intestinalen CYP3A4) hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cilostazol. Basierend auf diesen Daten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine klinisch bedeutsame Wirkung auf Cilostazol ist jedoch bei größeren Mengen Grapefruitsaft durchaus möglich.

Die Einnahme von Cilostazol mit Omeprazol (ein CYP2C19-Inhibitor) vergrößerte die AUC von Cilostazol um 22 %, begleitet von einer Vergrößerung der AUC des Dehydro-Metaboliten um 68 % und einer Abnahme der AUC des 4'-trans-Hydroxy-Metaboliten um 36 %. Auf der Basis der AUC steigt die pharmakologische Gesamttaktivität von Cilostazol um 47 %, wenn es in Kombination mit Omeprazol verabreicht wird. Basierend auf diesen Daten beträgt die empfohlene Dosis von Cilostazol 50 mg zweimal täglich, wenn es in Kombination mit Omeprazol gegeben wird.

#### Cytochrom P-450-Enzymsubstrate

Es konnte gezeigt werden, dass Cilostazol die AUC für Lovastatin (für CYP3A4 empfindliches Substrat) und seiner  $\beta$ -Hydroxysäure um 70 % erhöht. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Cilostazol und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite (z. B. Cisaprid, Halofantrin, Pimozid, Ergotderivate). Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Statinen, die von CYP3A4 metabolisiert werden, wie z.B. Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin.

#### Induktoren von Cytochrom P-450

Die Wirkung von CYP3A4- und CYP2C19-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) auf die Pharmakokinetik von Cilostazol wurde nicht untersucht. Da es theoretisch zu einer Änderung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung kommen kann, sollte diese bei Verabreichung von Cilostazol zusammen mit CYP3A4- und CYP2C19-Induktoren sorgfältig überwacht werden.

In klinischen Prüfungen reduzierte Rauchen (was CYP1A2 induzierend wirkt) die Plasmakonzentration von Cilostazol um 18 %.

#### Weitere potenzielle Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Verabreichung von Cilostazol und Substanzen, die blutdrucksenkend wirken können, weil es dadurch zu einem additiven hypotensiven Effekt mit reflektorischer Tachykardie kommen kann.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Cilostazol bei Schwangeren vor. Tierversuche

zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Pladizol darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3)

**Stillzeit**

In Tierstudien wurde gezeigt, dass Cilostazol in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Cilostazol in der Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der potenziell schädigenden Effekte bei Neugeborenen, die von einer behandelten Mutter gestillt werden, wird die Anwendung von Pladizol während der Stillzeit nicht empfohlen.

**Fertilität**

In tierexperimentellen Studien zeigte sich unter Cilostazol reversible verminderte Fertilität bei weiblichen Mäusen, aber nicht bei anderen Tierarten (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Bedeutung ist nicht bekannt.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cilostazol kann Schwindel verursachen. Patienten sollten daher gewarnt werden, Vorsicht walten zu lassen, ehe sie fahren oder Maschinen bedienen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (>30 %), Diarrhö und Stuhlveränderungen (jeweils >15 %). Diese Reaktionen waren üblicherweise von leichter bis mittlerer Intensität und wurden durch Dosisreduktion gelegentlich abgemildert.

Die unten stehende Tabelle enthält Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen und nach der Markteinführung berichtet wurden.

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100 bis <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
- Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Häufigkeit der nach der Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen wird als unbekannt angegeben (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Ecchymosis
	Gelegentlich	Anämie
	Selten	Verlängerte Blutungszeit, Thrombozythämie
	Nicht bekannt	Blutungsneigung, Thrombozytopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Leukopenie, Panzytopenie, Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Allergische Reaktion
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Häufig	Ödem (peripher, Gesicht), Anorexie
	Gelegentlich	Hyperglykämie, Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Schlaflosigkeit, abnorme Träume
	Nicht bekannt	Paresen, Hypästhesie
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht bekannt	Tinnitus

Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen, Tachykardie, Angina pectoris, Arrhythmien, ventrikuläre Extrasystolen
	Gelegentlich	Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, kongestive Herzinsuffizienz, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Synkope
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Augenblutung, Epistaxis, gastrointestinale Blutung, unspezifische Blutung, orthostatische Hypotonie
	Nicht bekannt	Hitzewallungen, Hypertonie, Hypotonie, zerebrale Blutung, Lungenblutung, Muskelblutung, Atemwegsblutung, subkutane Blutung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Rhinitis, Pharyngitis
	Gelegentlich	Dyspnoe, Pneumonie, Husten
	Nicht bekannt	Interstitielle Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Stuhlveränderungen
	Häufig	Übelkeit und Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenz, abdominale Schmerzen
	Gelegentlich	Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis, abnorme Leberfunktion, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz
	Nicht bekannt	Ekzem, Hautausschläge, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskelschmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nierenversagen, Einschränkung der Nierenfunktion
	Nicht bekannt	Hämaturie, erhöhte Miktionsfrequenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Brustschmerzen, Asthenie
	Gelegentlich	Schüttelfrost, Unwohlsein
	Nicht bekannt	Pyrexie, Schmerzen
Untersuchungen	Nicht bekannt	Erhöhte Harnsäurespiegel, erhöhte Harnstoffwerte im Blut, erhöhtes Blutkreatinin

Eine Zunahme der Häufigkeit von Palpitationen und peripheren Ödemen wurde beobachtet, wenn Cilostazol gleichzeitig mit anderen, eine reflektorische Tachykardie verursachenden Vasodilatoren verabreicht wurde, zum Beispiel Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ.

Kopfschmerz war das einzige unerwünschte Ereignis, das bei  $\geq 3$  % der mit Cilostazol behandelten Patienten zum Therapieabbruch führte.

Andere häufige Gründe eines Therapieabbruchs beinhalteten Palpitationen und Diarrhö (beide 1,1 %).

Cilostazol *per se* kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Dieses Risiko kann verstärkt werden, wenn Cilostazol zusammen mit einem anderen Wirkstoff mit einem solchen Potenzial eingenommen wird.

Das Risiko intraokulärer Blutungen kann bei Patienten mit Diabetes mellitus höher sein. Eine Zunahme der Häufigkeit von Diarrhö und Palpitationen wurde bei den über 70-jährigen Patienten beobachtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Informationen über eine akute Überdosierung beim Menschen sind begrenzt. Die zu erwartenden Anzeichen und Symptome sind voraussichtlich starke Kopfschmerzen, Diarrhö, Tachykardie und möglicherweise kardiale Arrhythmien.

Die Patienten sollten beobachtet und mit einer unterstützenden Therapie behandelt werden. Der Magen sollte, soweit erforderlich, durch induziertes Erbrechen oder Magenspülung entleert werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin. ATC-Code: B01AC23

Daten aus neun Placebo-kontrollierten Studien (in denen 1.634 Patienten Cilostazol erhielten) haben gezeigt, dass Cilostazol die Bewegungskapazität verbessert, gemessen anhand von Änderungen der Absolute Claudication Distance (ACD, oder maximale Gehstrecke) und der Initial Claudication Distance (ICD, oder schmerzfreie Gehstrecke) auf dem Laufband. Nach 24 Wochen Behandlung mit Cilostazol 100 mg zweimal täglich, reichte die mittlere Zunahme der ACD von 60,4 – 129,1 Meter, während die mittlere ICD-Steigerung von 47,3 – 93,6 Metern reichte.

Eine auf gewichteten mittleren Unterschieden basierende Meta-Analyse der 9 Studien zeigte für Cilostazol 100 mg zweimal täglich eine signifikante, gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnende absolute Zunahme der maximalen Gehstrecke (ACD) von 42 m, bezogen auf die Zunahme unter Placebo.

Dies entspricht einer relativen Verbesserung von 100 % gegenüber Placebo. Dieser Effekt war bei Diabetikern geringer als bei Nicht-Diabetikern.

Tierstudien haben gezeigt, dass Cilostazol vasodilatatorische Eigenschaften besitzt. Dies konnte in kleinen Studien beim Menschen belegt werden, in denen der Blutfluss am Knöchel mittels Strain-Gauge Plethysmographie gemessen wurde. Cilostazol hemmt auch die Proliferation von glatten Muskelzellen bei Ratten und von menschlichen glatten Muskelzellen *in vitro*. Des

Weiteren wird die thrombozytäre Freisetzungsreaktion von Plättchenwachstumsfaktor (Platelet-Derived Growth Factor) und Plättchenfaktor 4 (PF4) bei humanen Thrombozyten gehemmt.

Studien an Tieren und Menschen (*in vivo* und *ex vivo*) haben gezeigt, dass Cilostazol eine reversible Hemmung der Thrombozytenaggregation bewirkt. Die Hemmung ist wirksam gegen eine Reihe von Aggreganzien (einschließlich Scherkräfte, Arachidonsäure, Kollagen, ADP und Adrenalin). Beim Menschen dauert die Hemmung bis zu 12 Stunden an. Nach Beendigung der Verabreichung von Cilostazol erfolgte innerhalb von 48 – 96 Stunden die Wiederherstellung der Aggregation ohne Rebound-Hyperaggregabilität. Bei Patienten wurden während der Anwendung von Cilostazol die Auswirkungen auf zirkulierende Plasmalipide untersucht. Nach 12 Wochen bewirkte Cilostazol 100 mg zweimal täglich im Vergleich zu Placebo eine Reduzierung der Triglyceride um 0,33 mmol/l (15 %) und einen Anstieg des HDL-Cholesterins um 0,10 mmol/l (10 %).

Zur Untersuchung der Langzeitwirkung von Cilostazol wurde eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-IV-Studie durchgeführt, deren Fokus Sterblichkeit und Sicherheit waren. Insgesamt wurden 1.439 Patienten mit Claudicatio intermittens und ohne Herzschwäche bis zu 3 Jahre mit Cilostazol oder Placebo behandelt. Bezogen auf die Sterblichkeit betrug die über 36 Monate beobachtete Ereignisrate (Kaplan-Meier) für Todesfälle unter der Studienmedikation bei einer medianen Behandlungsdauer von 18 Monaten für Cilostazol 5,6% (95% Konfidenzintervall 2,8 bis 8,4%), für Placebo 6,8% (95% Konfidenzintervall 1,9 bis 11,5%). Eine Langzeitbehandlung mit Cilostazol führte nicht zu Sicherheitsbedenken.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen wurde nach Mehrfachgabe von Cilostazol 100 mg zweimal täglich innerhalb von 4 Tagen ein Steady-State erreicht.

Mit steigenden Dosierungen nimmt die  $C_{max}$  von Cilostazol und seinen zirkulierenden Primärmetaboliten unterproportional zu. Die AUC von Cilostazol und seinen Metaboliten nimmt jedoch ungefähr proportional mit der Dosis zu.

Die sichtbare Eliminations-Halbwertszeit von Cilostazol beträgt 10,5 Stunden. Es gibt zwei Hauptmetaboliten, ein Dehydro-Cilostazol und ein 4'-trans-Hydroxy-Cilostazol, die beide ähnliche sichtbare Eliminations-Halbwertszeiten haben. Der Dehydro-Metabolit ist ein 4- bis 7-mal wirksamerer Blutplättchenaggregationshemmer als die Ausgangssubstanz, der 4'-trans-Hydroxy-Metabolit ist ein Fünftel so wirksam. Die Plasmakonzentrationen (gemessen über die AUC) der Dehydro- und 4'-trans-Hydroxy-Metaboliten betragen etwa 41 % bzw. 12 % der Cilostazol-Konzentration.

Cilostazol wird hauptsächlich durch Metabolismus eliminiert, die Metaboliten werden anschließend im Urin ausgeschieden. Die in den Metabolismus involvierten primären Isoenzyme sind Cytochrom P450 CYP3A4, in

geringerem Ausmaß CYP2C19 und in einem noch geringeren Ausmaß CYP1A2.

Die Elimination erfolgt hauptsächlich über den Urin (74 %), der Rest wird über die Fäzes ausgeschieden. Eine nicht messbare Menge von unverändertem Cilostazol wird mit dem Urin ausgeschieden und weniger als 2 % der Dosis wird in Form des Metaboliten Dehydro-Cilostazol ausgeschieden. Ungefähr 30 % der Dosis wird als 4'-trans-Hydroxy-Metabolit im Urin ausgeschieden. Der Rest wird als Metaboliten ausgeschieden, von denen keiner mehr als 5 % der ausgeschiedenen Gesamtmenge ausmacht.

Cilostazol ist zu 95 – 98 % proteingebunden, überwiegend an Albumin. Der Dehydro-Metabolit und der 4'-trans-Hydroxy-Metabolit sind zu 97,4 % beziehungsweise 66 % proteingebunden.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Cilostazol hepatische mikrosomale Enzyme induziert.

Alter und Geschlecht hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cilostazol und seine Metaboliten bei gesunden Probanden zwischen 50–80 Jahren.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen war der freie Anteil von Cilostazol 27 % höher,  $C_{max}$  und AUC waren 29 % beziehungsweise 39 % niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.  $C_{max}$  und AUC des Dehydro-Metaboliten waren bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen um 41 % beziehungsweise 47 % niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.  $C_{max}$  und AUC des 4'-trans-Hydroxy-Metaboliten waren bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen um 173 % beziehungsweise um 209 % höher. Das Arzneimittel darf bei Patienten mit einer Kreatininclearance <25 ml/min nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es gibt keine Daten von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung. Da Cilostazol weitgehend von Leberenzymen metabolisiert wird, darf dieses Arzneimittel nicht von diesen Patienten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cilostazol inhibierte die Maturation der Oocyten von Mäusen *in vitro*, und verursachte bei weiblichen Mäusen eine reversible Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit. Bei Ratten und bei nichtmenschlichen Primaten wurde kein Einfluss auf die Fruchtbarkeit beobachtet. Die Bedeutung für Menschen ist nicht bekannt.

Cilostazol und mehrere seiner Metaboliten sind Phosphodiesterase-III-Inhibitoren, die den Abbau des zyklischen AMP hemmen, was zu einer Erhöhung des cAMP-Spiegels in verschiedenen Geweben, einschließlich Thrombozyten und Blutgefäßen, führt. Wie andere positiv inotrope und vasodilatatorische Substanzen produziert Cilostazol bei Hunden kardiovaskuläre Läsionen. Diese Läsionen wurden bei Ratten oder Affen nicht gesehen und werden als speziesspezifisch angesehen. Die Untersuchung des QTc-Intervalls bei Hunden und Affen zeigte nach

Verabreichung von Cilostazol oder seiner Metaboliten keine Verlängerung.

Mutagenitätsstudien waren negativ bei Genmutationen von Bakterien, bakterieller DNS-Reparatur, Genmutation von Säugetierzellen und in-vivo-Chromosomenaberrationstests am Knochenmark der Maus. Bei in-vitro-Tests an Keimzellen des chinesischen Hamsters führte Cilostazol zu einem schwachen aber signifikanten Anstieg der Häufigkeit einer Chromosomenaberration. Zwei-Jahres-Kanzerogenitäts-Studien mit oraler Gabe (über Nahrung) wurden bei Ratten mit Dosen bis zu 500 mg/kg/Tag und bei Mäusen mit Dosen von bis zu 1000 mg/kg/Tag durchgeführt. Es gab keine ungewöhnlichen neoplastischen Befunde in diesen Studien.

Feten von Ratten, die während der Tragezeit Cilostazol erhielten, hatten ein vermindertes Gewicht. Zusätzlich wurde im Hochdosisbereich ein Anstieg an äußerlichen, viszeralen und skeletalen Missbildungen bei den Feten beobachtet. Bei niedrigeren Dosierungen wurde eine Verzögerung der Ossifikation beobachtet. Die Exposition in der Spätschwangerschaft führte zu erhöhten Auftretens-Raten von Totgeburten und einem geringeren Gewicht der Nachkommen. Bei Kaninchen wurde vermehrt eine verzögerte Ossifikation des Brustbeins beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph.Eur.)  
Talkum  
Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon (Typ A)  
Carmellose-Calcium  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
Stearinsäure (Ph.Eur.)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Polyamid-PVC-Bliester mit 28, 56, 60, 98, 112, 120, 168 und 180 Tabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b  
140 78 Praha 4  
Tschechische Republik

Mitvertrieb:  
Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

93562.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

19. Februar 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung [ggf. spezielle Anwendungsgebiete] in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.