



▼ 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 DER ARZNEIMITTEL

Pletal® 50 mg Tabletten
Pletal® 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Pletal 50 mg enthält 50 mg Cilostazol.
1 Tablette Pletal 100 mg enthält 100 mg Cilostazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Pletal 50 mg
Weiße, runde, abgeflachte Tabletten mit Prägung „OG31“ auf einer Seite.

Pletal 100 mg
Weiße, runde, abgeflachte Tabletten mit Prägung „OG30“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pletal ist indiziert zur Verlängerung 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).

Pletal 50/100 mg ist zur Second-Line-Therapie bei Patienten indiziert, bei denen eine Lebensstilumstellung (einschließlich Einstellung des Rauchens und körperliches Training [unter Anleitung]) und andere geeignete Interventionen nicht zu einer ausreichenden Verbesserung der Symptome ihrer Claudicatio intermittens führten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis 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 Plasmakonzentration (C_{max}) von Cilostazol, was mit einem erhöhten Auftreten von unerwünschten Reaktionen verbunden sein kann.

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

Der Arzt sollte den Patienten nach 3 Monaten Behandlung erneut untersuchen und die Behandlung mit Cilostazol abbrechen, falls Cilostazol keine angemessene Wir-

kung zeigt oder sich die Symptome nicht verbesserten.

Die Patienten, die mit Cilostazol behandelt werden, sollten ihre Lebensstilumstellung beibehalten (nicht rauchen und körperliches Training) sowie auch ihre medikamentöse Behandlung (z. B. Lipidsenker und Thrombozytenaggregationshemmer) fortführen, um das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu reduzieren. Cilostazol ersetzt diese Behandlung nicht.

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

Ältere Patienten

Es gibt keine spezielle Dosierungsanleitung für ältere Patienten.

Pädiatrische Patienten

Bei Kindern wurden die Sicherheit und Wirksamkeit nicht ermittelt.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance von > 25 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Cilostazol ist bei Patienten mit einer Kreatininclearance von ≤ 25 ml/min kontraindiziert.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Lebererkrankungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten von Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen vor.

Da Cilostazol weitgehend durch Leberenzyme metabolisiert wird, ist es bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Cilostazol oder einen der sonstigen Bestandteile,
- schwere Nierenfunktionsstörungen: Kreatininclearance ≤ 25 ml/min,
- mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen,
- kongestive Herzinsuffizienz,
- Schwangerschaft,
- Patienten mit jeder bekannten Veranlagung für Blutungen (z. B. aktives peptisches Ulkus, kurz zurückliegender hämorrhagischer Schlaganfall [innerhalb der letzten 6 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, sowie bei Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls,
- Patienten mit anamnestisch bekannter schwerer Tachyarrhythmie,
- Patienten, die gleichzeitig zusätzlich mindestens zwei Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen erhalten (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Heparin, Warfarin, Acenocoumarol, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban),

- Patienten mit instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten oder 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 Tachykardie, Palpitation, Tachyarrhythmie und/oder Hypotonie hervorrufen. Die mit Cilostazol assoziierte Erhöhung der Herzfrequenz beträgt ca. 5 bis 7 bpm (beats per minute); bei Risikopatienten kann dies folglich zu 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; hingegen ist der Einsatz von Cilostazol bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt/Koronarintervention in den letzten 6 Monaten oder einer anamnestisch bekannten Tachyarrhythmie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten, wenn Cilostazol bei Patienten mit atrialer oder ventrikulärer Ektopie sowie bei Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern verordnet wird.

Die Patienten sind ausdrücklich dazu anzuhalten, jeden Vorfall einer Blutung oder Neigung zu Hämatomen während der Behandlung zu melden. Im Fall einer Netzhautblutung ist die Einnahme von Cilostazol zu beenden. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 für weitere Informationen bei Blutungen.

Aufgrund der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Cilostazol ist bei Operationen ein erhöhtes Blutungsrisiko möglich (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. einer Zahnextraktion). Falls beim Patienten eine Operation 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, Panzytopenie und aplastischer Anämie gegeben (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen von Cilostazol. Jedoch verliefen einige Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie 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. Ein großes Blutbild sollte erstellt werden, wenn Verdacht auf eine Infektion besteht oder ein anderer klinischer Nachweis einer Blutdyskrasie vorliegt. Cilostazol ist sofort abzusetzen, wenn es klinische oder laborchemische Nachweise für Blutbildveränderungen gibt.

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

Vorsicht ist erforderlich, wenn Cilostazol zusammen mit anderen Substanzen mit Potenzial zur Blutdrucksenkung gegeben wird. Es besteht die Möglichkeit, dass dies einen additiven hypotensiven Effekt mit reflektorischer Tachykardie haben könnte. Siehe auch Abschnitt 4.8.

Vorsicht ist geboten, wenn Cilostazol zusammen mit anderen, die Thrombozytenaggregation hemmenden Substanzen, gegeben wird. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

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 b.i.d. über 5 Tage nicht zu einer Verlängerung der Blutungszeit.

Acetylsalicylsäure (ASS)

Verglichen mit der alleinigen Gabe von ASS zeigte die kurzzeitige (≤ 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 von Aspirin 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, wenn Cilostazol mit anderen Arzneimitteln, die die Thrombozytenaggregation hemmen, gleichzeitig gegeben wird. Eine regelmäßige Überwachung der Blutungszeit ist zu erwägen. Bei Patienten, die mit mindestens zwei Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulantien 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 ange-

raten bei Patienten, die sowohl Cilostazol als auch andere Substanzen mit gerinnungshemmender Wirkung erhalten. Es sollten häufige Kontrollen durchgeführt werden, um die Blutungsgefahr zu reduzieren.

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 CYP3A4 (z. B. manche Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren) oder CYP2C19 (wie Protonenpumpenhemmer, PPI) die pharmakologische Gesamtaktivität 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, 50 mg zweimal täglich (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 6 % igen Abfall der AUC des Dehydro-Metaboliten und einem 119%igen Anstieg der AUC des 4'-trans-Hydroxy-Metaboliten.

Auf der Basis der AUC steigt die pharmakologische Gesamtaktivität von Cilostazol um 34 %, wenn es in Kombination mit Erythromycin gegeben 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 CYP3A4) und Cilostazol 100 mg 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 Gesamtaktivität von Cilostazol um 35 %, wenn es in Kombination mit Ketoconazol gegeben 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) gegeben 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 4%igen Anstieg in der AUC des Dehydro-Metaboliten und einem 43%igen Anstieg der AUC des 4'-trans-Hydroxy-Metaboliten. 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 Phar-

makokinetik von Cilostazol. Basierend auf diesen Daten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ein klinisch bedeutsamer Effekt 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 Gesamtaktivität von Cilostazol um 47 %, wenn es in Kombination mit Omeprazol gegeben 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 β -Hydroxysäure um 70 % erhöht. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Cilostazol und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite (z. B. Cisaprid, Halofantrin, Pimozid, Ergotderivate). Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe 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 Gabe von Cilostazol zusammen mit CYP3A4- und CYP2C19-Induktoren sorgfältig überwacht werden.

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

Weitere potenzielle Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe 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. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Über das potenzielle Risiko beim Menschen liegen keine Erkenntnisse vor. Pletal darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

In Tierstudien wurde gezeigt, dass Cilostazol in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Cilostazol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der potenziell schädigenden Effekte bei Neugeborenen, die von einer behandelten Mutter ge-



stilt werden, wird die Anwendung von Pletal während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Cilostazol hat die Fertilität weiblicher Mäuse reversibel beeinträchtigt, bei anderen Tierspezies trat dies aber nicht auf (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Signifikanz ist unbekannt.

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 %), Diarrhoe und Stuhlveränderungen (jeweils > 15 %). Diese Reaktionen waren üblicherweise von leichter bis mittlerer Intensität und wurden durch Dosisreduktion gelegentlich abgemildert.

Die nebenstehende 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, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Unbekannt (lässt sich anhand der vorhandenen Daten nicht abschätzbar)

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

Siehe Tabelle

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 ≥ 3 % der mit Cilostazol behandelten Patienten zum Therapieabbruch führte. Andere häufige Gründe eines Therapieabbruchs beinhalteten Palpitationen und Diarrhoe (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 höher sein.

Eine Zunahme der Häufigkeit von Diarrhoe und Palpitationen wurde bei den über 70-jährigen Patienten beobachtet.

| | |
|--|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Häufig: Ecchymosis Gelegentlich: Anämie Selten: Verlängerte Blutungszeit, Thrombozythämie Unbekannt: 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 Unbekannt: Paresen, Hypästhesie |
| Augenerkrankungen | Unbekannt: Konjunktivitis |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Unbekannt: 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 Unbekannt: Hitzewallung, Hypertonie, Hypotonie, zerebrale Blutung, Lungenblutung, Muskelblutung, Atemwegsblutung, subkutane Blutung |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig: Rhinitis, Pharyngitis Gelegentlich: Dyspnoe, Pneumonie, Husten Unbekannt: Interstitielle Pneumonie |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig: Diarrhoe, Stuhlveränderungen Häufig: Übelkeit und Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenz, abdominale Schmerzen Gelegentlich: Gastritis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Unbekannt: Hepatitis, abnorme Leberfunktion, Ikterus |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Häufig: Hautausschlag, Juckreiz Unbekannt: Ekzem, Hautausschläge, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Urtikaria |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Gelegentlich: Myalgie |
| Erkrankungen der Niere und Harnwege | Selten: Nierenversagen, Einschränkung der Nierenfunktion Unbekannt: Hämaturie, erhöhte Miktionsfrequenz |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig: Brustschmerzen, Asthenie Gelegentlich: Schüttelfrost, Unwohlsein Unbekannt: Pyrexia, Schmerzen |
| Untersuchungen | Unbekannt: Erhöhte Harnsäurespiegel, erhöhter BUN, erhöhtes Blutkreatinin |

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Informationen über eine akute Überdosierung beim Menschen sind begrenzt. Die zu erwartenden Anzeichen und Symptome sind voraussichtlich starke Kopfschmerzen, Diarrhoe, 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: B01AC

Daten aus neun Placebo-kontrollierten Studien (in denen 1634 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 der glatten Muskelzellen bei Ratten und die menschlichen glatten Muskelzellen *in vitro*. Des Weiteren wird die thrombozytäre Freisetzungsreaktion von Plättchenwachstumsfaktor (Platelet-Derived Growth Factor) und Plättchenfaktor 4 (PF-4) 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 Cilostazolgabe erfolgte innerhalb von 48–96 Stunden die Wiederherstellung der Aggregation ohne Rebound-Hyperaggregabilität. Bei Patienten wurden während der Anwendung von Pletal die Auswirkungen auf zirkulierende Plasmalipide untersucht. Nach 12 Wochen bewirkte Pletal 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 1439 Patienten mit Claudicatio intermittens und ohne Herzschwäche bis zu

3 Jahren mit Cilostazol oder Placebo behandelt. Bezogen auf die Sterblichkeit betrug die über 36 Monate beobachtete Ereignisrate (Kaplan-Meier) für Todesfälle unter der Studienmedikation mit einer medianen Behandlungsdauer von 18 Monaten für Cilostazol 5,6 % (95 % Konfidenzintervall 2,8 bis 8,4 %) und für Placebo 6,8 % (95 % Konfidenzintervall 1,9 bis 11,5 %). 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 jedoch nimmt 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 und die Metaboliten werden anschließend im Urin ausgeschieden. Die in den Metabolismus involvierten primären Isoenzyme sind Cytochrom P-450 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 als Metabolit 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 keinen Beleg, 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 und C_{max} und AUC waren 29 % beziehungsweise 39 % nied-

riger 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 angewendet 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 und mehrere seiner Metaboliten sind Phosphodiesterase 3-Inhibitoren, die den Abbau des zyklischen AMP hemmen, was zu einer Erhöhung des cAMP-Spiegels in verschiedenen Geweben, einschliesslich Thrombozyten und Blutgefäße, 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. 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien 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 Föten beobachtet. Bei niedrigeren Dosierungen wurde eine Verzögerung der Ossifikation beobachtet. Die Exposition in der Spätschwangerschaft führte zu einem erhöhten Auftretensraten an Totgeburten und einem geringeren Gewicht der Nachkommen. Bei Kaninchen wurde vermehrt eine verzögerte Ossifikation des Brustbeins beobachtet.

Cilostazol inhibiert *in vitro* die Reifung der Oozyten von Mäusen und löste bei weiblichen Mäusen eine Beeinträchtigung der Fertilität aus. Bei Ratten oder nicht-menschlichen Primaten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt. Die Relevanz für Menschen ist unbekannt.



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke,
mikrokristalline Cellulose,
Carmellose-Calcium,
Hypromellose,
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 oder 168 Tabletten und Klinikpackungen mit 70 (5 × 14) Tabletten in PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham
SL3 6PJ
Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb
UCB Innere Medizin GmbH & Co. KG
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173/48-4949
Telefax: 02173/48-4941

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Pletal 50 mg: 66599.00.00
Pletal 100 mg: 66599.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

05.12.2006

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt