

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cilostazol-haltiges Arzneimittel (siehe Anhang I) 50 mg Tabletten
Cilostazol-haltiges Arzneimittel (siehe Anhang I) 100 mg Tabletten

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tablette enthält 50 mg Cilostazol.
Tablette enthält 100 mg Cilostazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

[ist national auszufüllen]

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runder, abgeflachter Tabletten mit Prägung „OG31“ auf einer Seite.
Weißer, runder, abgeflachter Tabletten mit Prägung „OG30“ auf einer Seite.

[ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

<Cilostazol-haltiges Arzneimittel> 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). <Cilostazol-haltiges Arzneimittel> 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 Wirkung 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 Abschnitt 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 Kreatinin-clearance von >25 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cilostazol ist bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance 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: Kreatinin-clearance ≤ 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 Anwendung von Cilostazol zu beenden. Siehe Abschnitt 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). Wenn bei einem 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 Abschnitt 4.3 und 4.5.

4.5 Wechselwirkung 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 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 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 Substanzen. 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/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 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 CYP-3A4) 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. Auf der Basis der AUC steigt die pharmakologische Gesamtaktivität 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. 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. Cilostazol-haltiges Arzneimittel 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 der Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der potenziell schädigenden Effekte bei Neugeborenen, die von einer behandelten Mutter gestillt werden, wird die Anwendung von Cilostazol-haltiges Arzneimittel während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien zeigte sich unter Cilostazol keine Veränderung der Fertilität.

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	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$), unbekannt (lässt sich anhand der vorhandenen Daten nicht abschätzen)

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
	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	Hitzewallungen, 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	Diarrhö, 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 Nieren und Harnwege	Selten	Nierenversagen, Einschränkung der Nierenfunktion
	Unbekannt	Hämaturie, erhöhte Miktionsfrequenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Brustschmerzen, Asthenie
	Gelegentlich	Schüttelfrost, Unwohlsein
	Unbekannt	Pyrexie, Schmerzen
Untersuchungen	Unbekannt	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 Dihydropyridintyp.

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 höher sein.

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

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: 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 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 Cilostazolgabe erfolgte innerhalb von 48 – 96 Stunden die Wiederherstellung der Aggregation ohne Rebound-Hyperaggregabilität. Bei Patienten wurden während der Anwendung von Cilostazol-haltiges Arzneimittel die Auswirkungen auf zirkulierende Plasmalipide untersucht. Nach 12 Wochen bewirkte Cilostazol-haltiges Arzneimittel 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 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%). 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 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 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 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 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-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 Feten beobachtet. Bei niedrigeren Dosierungen wurde eine Verzögerung der Ossifikation beobachtet. Die Exposition in der Spätschwangerschaft führte zu erhöhten Auftretensraten 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

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

[ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

[ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

[ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

[ist national auszufüllen]

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.

[ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Schachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cilostazol-haltiges Arzneimittel (siehe Anhang I) 50 mg Tabletten
Cilostazol-haltiges Arzneimittel (siehe Anhang I) 100 mg Tabletten

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Cilostazol

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 50 mg Cilostazol.
Eine Tablette enthält 100 mg Cilostazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

[ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur oralen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

[ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Cilostazol-haltiges Arzneimittel 50 mg
Cilostazol-haltiges Arzneimittel 100 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cilostazol-haltiges Arzneimittel (siehe Anhang I) 50 mg Tabletten
Cilostazol-haltiges Arzneimittel (siehe Anhang I) 100 mg Tabletten

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Cilostazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Cilostazol-haltiges Arzneimittel (siehe Anhang I) 50 mg Tabletten **Cilostazol-haltiges Arzneimittel (siehe Anhang I) 100 mg Tabletten**

Cilostazol

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Cilostazol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Cilostazol-haltiges Arzneimittel und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel beachten?
3. Wie ist Cilostazol-haltiges Arzneimittel einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cilostazol-haltiges Arzneimittel aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. Was ist Cilostazol-haltiges Arzneimittel und wofür wird es angewendet?

Cilostazol-haltiges Arzneimittel gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Phosphodiesterase-3-Hemmer bezeichnet werden.

Cilostazol-haltiges Arzneimittel hat verschiedene Wirkungen. Dazu gehört, dass es bestimmte Blutgefäße erweitert und die Gerinnungsaktivität (Verklumpung) bestimmter Blutzellen, der so genannten Blutplättchen, in den Blutgefäßen reduziert.

Cilostazol-haltiges Arzneimittel wurde Ihnen zur Behandlung von Claudicatio intermittens (sog. „Schaufensterkrankheit“) verordnet. Claudicatio intermittens äußert sich durch krampfartige Schmerzen in den Beinen beim Gehen. Diese werden durch eine unzureichende Blutversorgung in den Beinen verursacht. Cilostazol-haltiges Arzneimittel kann die Strecke verlängern, die Sie ohne Schmerzen gehen können, da es die Durchblutung in Ihren Beinen verbessert. Cilostazol wird nur bei den Patienten empfohlen, deren Symptome sich trotz Lebensstilumstellung (z.B. Einstellung des Rauchens und vermehrtes körperliches Training) und anderer geeigneter Interventionen nicht ausreichend verbessert haben. Es ist wichtig, dass Sie Ihre Lebensstilumstellung beibehalten, wenn Sie Cilostazol einnehmen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel beachten?

Cilostazol-haltiges Arzneimittel darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Cilostazol oder einen der sonstigen Bestandteile von Cilostazol-haltiges Arzneimittel sind,
- wenn Sie eine Herzleistungsschwäche haben,
- wenn Sie anhaltende Brustschmerzen im Ruhezustand haben oder in den letzten 6 Monaten einen „Herzanfall“ oder eine Herzoperation hatten,
- wenn Sie derzeit oder in der Vergangenheit an Ohnmachtsanfällen aufgrund einer Herzkrankheit oder an schweren Herzrhythmusstörungen leiden oder gelitten haben,
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie ein Leiden haben, das Ihr Blutungsrisiko oder Ihre Neigung zu Blutergüssen erhöht, z. B.:
 - aktive(s) Magengeschwür(e),
 - Schlaganfall innerhalb der letzten sechs Monate,
 - wenn Sie als Diabetiker Probleme mit Ihren Augen haben,

- wenn Ihr Blutdruck schlecht eingestellt ist,
- wenn Sie sowohl Acetylsalicylsäure und Clopidogrel oder eine Kombination aus mindestens zwei Arzneimitteln, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen können, einnehmen [wenn Sie nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker]
- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung oder eine mittelschwere oder schwere Lebererkrankung haben,
- wenn Sie schwanger sind.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Cilostazol-haltiges Arzneimittel:

Bevor Sie Cilostazol-haltiges Arzneimittel einnehmen, vergewissern Sie sich, dass Ihr Arzt darüber informiert ist,

- falls Sie ein schweres Herzproblem oder Probleme mit Ihrem Herzrhythmus haben,
- falls Sie Probleme mit Ihrem Blutdruck haben.

Während der Behandlung mit Cilostazol-haltiges Arzneimittel:

- Informieren Sie bitte vor operativen Eingriffen, einschließlich Zahntfernung, Ihren Arzt oder Zahnarzt darüber, dass Sie Cilostazol-haltiges Arzneimittel einnehmen
- Falls Sie leicht Blutergüsse bekommen oder bluten, beenden Sie die Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel und informieren Sie Ihren Arzt.

Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel zusammen mit anderen Arzneimitteln

Ehe Sie mit der Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel beginnen, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Insbesondere sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die gewöhnlich zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen Erkrankungen der Muskeln oder Gelenke eingenommen werden, oder wenn Sie Arzneimittel zur Minderung der Blutgerinnung einnehmen.

Dazu zählen:

- Acetylsalicylsäure
- Clopidogrel
- Antikoagulanzen (z.B. Warfarin, Dabigatran, Apixaban oder niedermolekulares Heparin).

Wenn Sie solche Arzneimittel zusammen mit Cilostazol-haltiges Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt möglicherweise einige Routineblutuntersuchungen durchführen.

Bestimmte Arzneimittel können die Wirkung von Cilostazol-haltiges Arzneimittel beeinflussen, wenn sie gleichzeitig mit Cilostazol-haltiges Arzneimittel eingenommen werden. Sie können entweder die Nebenwirkungen von Cilostazol-haltiges Arzneimittel verstärken oder dessen Wirksamkeit verringern. Cilostazol-haltiges Arzneimittel kann gleiche Wirkungen auch auf andere Arzneimittel haben. Bevor Sie mit der Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel beginnen, informieren Sie bitte Ihren Arzt über die Einnahme von:

- Erythromycin, Clarithromycin oder Rifampicin (Antibiotika),
- Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen),
- Omeprazol (zur Behandlung überschüssiger Magensäure),
- Diltiazem (zur Behandlung von hohem Blutdruck oder Brustschmerzen),
- Cisaprid (zur Behandlung von Magenbeschwerden),
- Lovastatin, Simvastatin oder Atorvastatin (zur Behandlung erhöhter Cholesterinwerte),
- Halofantrin (zur Behandlung von Malaria),
- Pimozid (zur Behandlung psychischer Erkrankungen),
- Ergotderivate (zur Behandlung von Migräne, z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin),
- Carbamazepin oder Phenytoin (zur Behandlung von Krampfanfällen),
- Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel).

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob dies für Ihre Arzneimittel zutrifft, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Bevor Sie mit der Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel beginnen, informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck einnehmen, da Cilostazol-haltiges Arzneimittel einen zusätzlichen blutdrucksenkenden Einfluss haben kann. Wenn Ihr Blutdruck zu stark abfällt, kann dies zu schnellerem Herzschlag führen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- Diuretika (z.B. Hydrochlorothiazid, Furosemid),
- Kalziumkanalblocker (z.B. Verapamil, Amlodipin),
- ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Lisinopril),
- Angiotensin-II-Rezeptorblocker (z.B. Valsartan, Candesartan),
- Betablocker (z.B. Labetalol, Carvedilol).

Es kann durchaus sinnvoll für Sie sein, die oben genannten Arzneimittel zusammen mit Cilostazol-haltiges Arzneimittel einzunehmen. Ihr Arzt kann Ihnen sagen, was für Sie das Richtige ist.

Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Cilostazol-haltiges Arzneimittel Tabletten sind jeweils 30 Minuten vor dem Frühstück und dem Abendessen einzunehmen.

Nehmen Sie Ihre Tabletten immer mit einem Glas Wasser ein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Cilostazol-haltiges Arzneimittel darf während der Schwangerschaft **NICHT** eingenommen werden.

Für stillende Mütter wird die Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel **NICHT EMPFOHLEN**.

Wenn Sie schwanger sind, oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Einnahme aller Arzneimittel Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Cilostazol-haltiges Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Falls Sie sich nach der Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel Tabletten schwindelig fühlen, dürfen Sie sich **NICHT** an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

3. Wie ist Cilostazol-haltiges Arzneimittel einzunehmen?

- Nehmen Sie Cilostazol-haltiges Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Die übliche Dosis besteht aus zwei Tabletten mit 50 mg zweimal täglich (morgens und abends). Für ältere Menschen muss die Dosierung nicht angepasst werden. Ihr Arzt kann Ihnen jedoch eine niedrigere Dosis verschreiben, wenn Sie noch weitere Medikamente nehmen, die die Wirkung von Cilostazol-haltiges Arzneimittel beeinflussen könnten.
- Die übliche Dosis besteht aus einer 100-mg-Tablette zweimal täglich (morgens und abends). Für ältere Menschen muss die Dosierung nicht angepasst werden. Ihr Arzt kann Ihnen jedoch eine niedrigere Dosis verschreiben, wenn Sie noch weitere Medikamente nehmen, die die Wirkung von Cilostazol-haltiges Arzneimittel beeinflussen könnten.
- Cilostazol-haltiges Arzneimittel Tabletten sind jeweils 30 Minuten vor dem Frühstück und dem Abendessen einzunehmen. Nehmen Sie Ihre Tabletten immer mit einem Glas Wasser ein.

Es ist möglich, dass Sie bereits nach 4-12 Wochen Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel einen Behandlungserfolg feststellen. Ihr Arzt wird Sie nach 3 Monaten Behandlung untersuchen und Ihnen gegebenenfalls raten, das Arzneimittel abzusetzen, wenn es keine angemessene Wirkung zeigt.

Cilostazol-haltiges Arzneimittel ist für Kinder nicht geeignet.

Wenn Sie eine größere Menge von Cilostazol-haltiges Arzneimittel eingenommen haben, als Sie sollten
Falls Sie mehr Cilostazol-haltiges Arzneimittel Tabletten eingenommen haben als verordnet, können folgende Anzeichen und Symptome auftreten: Starke Kopfschmerzen, Durchfall, Blutdruckabfall und unregelmäßiger Herzschlag.

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben als verordnet, suchen Sie sofort Ihren Arzt oder das nächste Krankenhaus auf. Nehmen Sie Ihre Tablettenpackung mit, damit klar ist, welches Arzneimittel Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel vergessen haben

Machen Sie sich keine Sorgen, wenn Sie die Einnahme einmal vergessen haben. Warten Sie bis zur nächsten Dosis, um Ihre nächste Tablette einzunehmen, und fahren dann wie gewohnt fort. Nehmen Sie **NICHT** die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel abbrechen, können die Schmerzen in Ihren Beinen wieder auftreten oder sich verschlimmern. Sie sollten die Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel daher nur beenden, wenn Sie von Nebenwirkungen betroffen sind, die dringende ärztliche Hilfe erfordern (siehe Abschnitt 4), oder wenn Ihr Arzt es Ihnen sagt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Cilostazol-haltiges Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen.

Wenn Sie von einer der nachfolgend genannten Nebenwirkungen betroffen sind, benötigen Sie möglicherweise dringend ärztliche Hilfe. Sie dürfen Cilostazol-haltiges Arzneimittel nicht weiter einnehmen. Bitte kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder suchen Sie sofort das nächstgelegene Krankenhaus auf.

- Schlaganfall,
- Herzinfarkt,
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können,
- neu auftretende oder Verschlechterung bestehender Herzrhythmusstörungen,
- auffällige Blutungen,
- Neigung zu Blutergüssen,
- schwere Erkrankung mit Blasenbildung auf der Haut, im Mund, an den Augen und an den Geschlechtsorganen,
- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß auf Grund von Lebererkrankungen oder Erkrankungen des Blutes (Gelbsucht).

Sie sollten Ihren Arzt auch umgehend informieren, wenn Sie Fieber oder Halsschmerzen haben. Möglicherweise müssen einige Blutuntersuchungen bei Ihnen durchgeführt werden und Ihr Arzt wird über Ihre weitere Behandlung entscheiden.

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde nach der Einnahme von Cilostazol-haltiges Arzneimittel berichtet. Sie sollten Ihren Arzt sobald wie möglich darüber informieren:

Sehr häufige Nebenwirkungen (mehr als 1 Behandler von 10):

- Kopfschmerzen,
- Stuhlveränderungen,

- Durchfall.

Häufige Nebenwirkungen (weniger als 1 Behandler von 10, aber mehr als 1 Behandler von 100):

- schneller Herzschlag,
- Herzklopfen (Palpitation),
- Brustschmerzen,
- Schwindel,
- Halsschmerzen,
- Schnupfen (Rhinitis),
- Bauchschmerzen,
- Bauchbeschwerden (Verdauungsstörungen),
- Übelkeit oder Erbrechen,
- Appetitlosigkeit (Anorexie),
- übermäßiges Aufstoßen oder Blähungen (Flatulenz),
- Schwellungen von Knöcheln, Füßen oder Gesicht,
- Hautausschlag oder Veränderungen im Aussehen der Haut,
- Hautjucken,
- kleinflächige Hautblutungen,
- allgemeine Schwäche.

Gelegentliche Nebenwirkungen (weniger als 1 Behandler von 100, aber mehr als 1 Behandler von 1.000):

- Herzanfall,
- neu auftretende oder Verschlechterung bestehender Herzrhythmusstörungen,
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Knöchel führen können,
- Lungenentzündung,
- Husten,
- Schüttelfrost,
- unerwartete Blutungen,
- Blutungsneigung (z. B. im Magen, Einblutungen in Augen oder Muskeln, Nasenbluten und Blut im Speichel oder Urin),
- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen,
- Schwindel beim Aufstehen,
- Ohnmachtsanfälle,
- Angstzustände,
- Schlafstörungen,
- ungewöhnliche Träume,
- allergische Reaktionen,
- Schmerzen,
- Diabetes und erhöhter Blutzuckerspiegel,
- Magenschmerzen (Gastritis),
- Unwohlsein.

Bei Diabetikern kann das Risiko von Augenblutungen erhöht sein.

Seltene Nebenwirkungen (weniger als 1 Behandler von 1.000, aber mehr als 1 Behandler von 10.000):

- Neigung, länger als gewöhnlich zu bluten,
- Zunahme der Anzahl der Blutplättchen im Blut,
- Nierenprobleme.

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde seit Markteinführung von Cilostazol-haltiges Arzneimittel berichtet. Die Häufigkeit, mit der diese Nebenwirkungen auftreten können, ist nicht bekannt:

- Blutdruckveränderungen,
- Verringerung der Anzahl der roten und der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen,
- erschwerter Atem,
- Schwierigkeiten beim Bewegen,
- Fieber,
- Hitzewallungen,
- Ekzem und andere Hautausschläge,
- Empfindungsstörungen der Haut,
- tränende oder verklebte Augen (Konjunktivitis),
- Ohrgeräusche (Tinnitus),
- Leberprobleme einschließlich Leberentzündung (Hepatitis),
- Veränderungen des Urins.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. Wie ist Cilostazol-haltiges Arzneimittel aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Cilostazol-haltiges Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

[ist national auszufüllen]

6. Weitere Informationen

Was Cilostazol-haltiges Arzneimittel enthält

- Der Wirkstoff ist Cilostazol. 1 Tablette enthält 50 mg Cilostazol.
- Der Wirkstoff ist Cilostazol. 1 Tablette enthält 100 mg Cilostazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Calcium, Hypromellose und Magnesiumstearat.

[ist national auszufüllen]

Wie Cilostazol-haltiges Arzneimittel aussieht und Inhalt der Packung

Die Cilostazol-haltiges Arzneimittel 50 mg Tablette ist eine weiße, runde, abgeflachte Tablette mit Prägung „OG31“ auf einer Seite.

Die Cilostazol-haltiges Arzneimittel 100 mg Tablette ist eine weiße, runde, abgeflachte Tablette mit Prägung „OG30“ auf einer Seite.

Es sind Packungen mit 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 oder 168 Tabletten und Klinikpackungen mit 70 (5 x 14) Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

[ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[ist national auszufüllen]

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Frankreich	< Médicament contenant du cilostazol > 50 mg comprimé
Deutschland	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 50 mg Tabletten
Italien	< Medicinale contenente cilostazolo > 50 mg compresse
Spanien	< Medicamento que contiene cilostazol > 50 mg comprimidos
Schweden	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 50 mg tabletter
Vereinigtes Königreich	< Cilostazol-containing medicinal product > 50 mg tablets
Frankreich	< Médicament contenant du cilostazol > 100 mg comprimé
Deutschland	< Cilostazol-haltiges Arzneimittel > 100 mg Tabletten
Italien	< Medicinale contenente cilostazolo > 100 mg compresse
Spanien	< Medicamento que contiene cilostazol > 100 mg comprimidos
Schweden	< Läkemedel som innehåller cilostazol > 100 mg tabletter
Vereinigtes Königreich	< Cilostazol-containing medicinal product > 100 mg tablets

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im: {MM/YYYY}.

[ist national auszufüllen]