

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA

CILOSTAZOL 50 mg y 100 mg COMPRIMIDOS

EXCLUIRLO EN
EL ENVASE DE ENTREGA AL PUBLICO.

El mecanismo de acción de Cilostazol no está totalmente esclarecido. Cilostazol y varios de sus metabolitos inhiben la actividad de la enzima fosfodiesterasa III, lo cual suprime la degradación del AMPc con el consecuente incremento de los niveles de AMP cíclico en las plaquetas y vasos sanguíneos, lo que promueve la inhibición de la agregación plaquetaria y la vasodilatación, respectivamente.

Cilostazol inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria inducida por una variedad de estímulos, incluyendo la trombina, ADP, colágeno, ácido araquidónico, epinefrina y heridas cortantes.

También se han evaluado los efectos de cilostazol sobre los lípidos plasmáticos circulantes. Después de 12 semanas, la administración oral de 100 mg de cilostazol produjo una reducción en los triglicéridos de 29,3 mg/dL (15%) y un aumento en el colesterol - HDL de 4,0 mg/dL ($\approx 10\%$), comparado con el placebo.

Efectos Cardiovasculares:

Cilostazol afecta los lechos vasculares y la función cardiovascular. Éste produce una dilatación no-homogénea de los lechos vasculares, con una dilatación mayor de los lechos femorales que de las arterias mesentéricas vertebrales, carótidas o superiores. Cilostazol no ejerce efectos sobre las arterias renales.

En perros y monos, cilostazol aumentó el ritmo cardíaco, la fuerza contráctil miocárdica y el flujo sanguíneo coronario, tan bien como la automaticidad ventricular, según lo esperado para un inhibidor de la PDE III. La contractibilidad ventricular izquierda fue aumentada a las dosis requeridas para inhibir la agregación plaquetaria. La conducción A-V fue acelerada. En humanos, el ritmo cardíaco aumentó de una manera dosis-proporcional, a un promedio de 5,1 y 7,4 latidos por minuto, en pacientes tratados con 50 y 100 mg de cilostazol por vía oral, respectivamente. En 264 pacientes evaluados con monitores Holter, una mayor cantidad de pacientes tratados con cilostazol tuvieron incrementos en los latidos ventriculares prematuros y eventos de taquicardia ventricular no-sostenida, que los pacientes tratados con el placebo; los aumentos no tuvieron relación con la dosis.

FARMACOCINÉTICA:

Cilostazol es absorbido después de la administración oral. Los alimentos ricos en grasas aumentan la absorción, con un aumento de la $C_{máx}$ de aproximadamente 90% y un aumento del AUC de un 25%. La biodisponibilidad absoluta es desconocida. El comienzo de la acción después de dosis múltiples ocurre a las 2-4 semanas.

Cilostazol es extensamente metabolizado por las enzimas hepáticas citocromo P450, principalmente CYP3A4, produciendo metabolitos que son ampliamente excretados en la orina. Dos metabolitos son activos, con uno de los metabolitos que da cuenta de al menos el 50% de la actividad farmacológica (inhibición de la PDE III). Las farmacocinéticas son

aproximadamente proporcionales a la dosis. Cilostazol y sus metabolitos activos tienen vidas medias de eliminación aparentes de alrededor de 11-13 horas. Cilostazol y sus metabolitos activos se acumulan aproximadamente al doble con la administración crónica y alcanzan los niveles sanguíneos al estado de equilibrio dentro de unos pocos días. Las farmacocinéticas de cilostazol y de sus dos metabolitos activos principales fueron similares en voluntarios sanos y pacientes con claudicación intermitente provocada por la enfermedad arterial periférica.

Distribución (unión a proteínas plasmáticas y eritrocitos):

El porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas de cilostazol es de un 95-98%, predominantemente a la albúmina. El porcentaje de unión promedio para el 3,4-dehidro-cilostazol es del 97,4% y para 4'-trans-hidroxi-cilostazol es del 66%. La disfunción hepática leve no afecta la unión a las proteínas. La fracción libre de cilostazol fue 27% más alta en sujetos con disfunción renal que en voluntarios normales. El desplazamiento de cilostazol desde las proteínas plasmáticas provocado por la eritromicina, quinidina, warfarina y omeprazol no fue clínicamente significativo.

Metabolismo y excreción:

Cilostazol es eliminado predominantemente por el metabolismo y la subsecuente excreción urinaria de los metabolitos. De acuerdo a los estudios in vitro, las isoenzimas principales involucradas en el metabolismo de cilostazol son CYP3A4 y, en un menor grado, CYP2C19. La enzima responsable del metabolismo del 3,4-dehidro-cilostazol, el más activo de los metabolitos, es desconocida.

Después de la administración oral de 100 mg de cilostazol radiomarcado, el fármaco inalterado representó el 56% de los analitos totales en el plasma, 3,4-dehidro-cilostazol el 15% (4-7 veces más activo que cilostazol) y 4'-trans-hidroxi-cilostazol el 4% (un quinto de la actividad de cilostazol). La principal vía de eliminación fue a través de la orina (74%), con el remanente excretado en las heces (20%). Una cantidad no medible de cilostazol inalterado fue excretada en la orina y menos del 2% de la dosis fue excretada como 3,4-dehidro-cilostazol. Aproximadamente el 30% de la dosis fue excretada en la orina como 4'-trans-hidroxi-cilostazol. El remanente fue excretado como otros metabolitos, de los cuales ninguno excedió el 5%. No hubo evidencia de inducción de microenzimas hepáticas.

El clearance de cilostazol y sus metabolitos no fue significativamente alterado con respecto a la edad y/o el sexo, para el rango de 50 a 80 años de edad.

El análisis farmacocinético de la población sugiere que el tabaquismo disminuye la exposición al cilostazol en aproximadamente un 20%.

La farmacocinética de cilostazol y sus metabolitos fue similar en los sujetos con enfermedad hepática leve, comparado con los sujetos sanos. Los pacientes con disfunción hepática moderada o severa no han sido estudiados.

La actividad farmacológica total de cilostazol y sus metabolitos fue similar en los sujetos con disfunción renal leve a moderada y en sujetos normales. La disfunción renal severa aumenta los niveles de metabolitos y altera la unión a las proteínas plasmáticas del fármaco inalterado y sus metabolitos. Sin embargo, la actividad farmacológica esperada es mínimamente modificada, basado en las concentraciones plasmáticas y la potencia de inhibición relativa de cilostazol y sus metabolitos. Los pacientes dializados no han sido estudiados, pero es improbable que cilostazol pueda ser removido eficientemente por diálisis debido a su alta unión a las proteínas plasmáticas (95-98%).

INDICACIONES:

Su uso está indicado para el alivio sintomático de la claudicación intermitente, cuya mejoría se evidencia por el aumento de la distancia que el paciente puede caminar antes de experimentar molestias o dolor de las piernas.

POSOLOGÍA:

La dosis habitual en adultos es de 100 mg de cilostazol administrados dos veces al día por vía oral, que deben ser tomados con el estómago vacío, al menos 1/2 hora antes o 2 horas después de los alimentos.

Puede considerarse el inicio del tratamiento con dosis menores (50 mg cada 12 horas), durante la coadministración de inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina y diltiazem y durante la coadministración de inhibidores del CYP2C19 como omeprazol. CYP3A4 es también inhibido por el jugo de pomelo. Debido a que la magnitud de esta interacción aún no ha sido investigada, los pacientes que siguen un tratamiento con cilostazol deben evitar el consumo de jugo de pomelo.

Los pacientes pueden responder tan tempranamente como 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia, no obstante, podría ser necesario un tratamiento de hasta 12 semanas antes de que los efectos beneficiosos sean experimentados.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cilostazol.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de cualquier severidad.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Cilostazol está farmacológicamente relacionado con un grupo de drogas estudiadas para la insuficiencia cardíaca, los inhibidores de la fosfodiesterasa III, varias de las cuales han provocado un aumento de la incidencia de muertes en pacientes con insuficiencia cardíaca severa, por lo tanto, cilostazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Por otra parte, los efectos a largo plazo de los inhibidores PDE III en pacientes sin insuficiencia cardíaca congestiva son desconocidos. Particularmente, no existen datos disponibles respecto a los riesgos cardiovasculares del uso a largo plazo de cilostazol en pacientes sin insuficiencia cardíaca congestiva ni del riesgo del uso en pacientes con distintos tipos de enfermedades cardíacas. Por esta razón, este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de cualquier enfermedad cardíaca, incluyendo angina, hipertensión no controlada, arritmias cardíacas, infarto al miocardio dentro de los últimos 6 meses, enfermedad cardíaca valvular, etc.
- No hay información con respecto a la eficacia o seguridad del uso concomitante de cilostazol y clopidogrel, un fármaco inhibidor de la agregación plaquetaria indicado para el uso en pacientes con enfermedad arterial periférica. Como ambos medicamentos inhiben la función plaquetaria, es posible que el uso combinado pueda llevar a un sangramiento excesivo, no obstante, se requieren estudios específicos.

- Embarazo: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos, por lo cual no se recomienda su uso durante el embarazo. En estudios de toxicidad en ratas, la administración oral de 1000 mg/kg/día de cilostazol fue asociada con una disminución del peso fetal y un aumento de la incidencia de anomalías cardiovasculares, renales y esqueléticas. A esta dosis, la exposición sistémica al cilostazol no unido en ratas no preñadas fue aproximadamente 5 veces la exposición en humanos que recibieron la dosis máxima recomendada. También se observó un aumento de las incidencias del defecto del septo ventricular y osificación retardada a la dosis de 150 mg/kg/día (5 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de exposición sistémica). En un estudio de toxicidad en conejos, se observó un aumento de la incidencia de retardo de la osificación del esternón a dosis bajas como 150 mg/kg/día. En conejos no preñados a los que se les administró 150 mg/kg/día, la exposición al cilostazol no unido fue considerablemente más baja que la observada en humanos que recibieron la dosis máxima recomendada y la exposición al 3,4-dehidro-cilostazol fue escasamente detectable. Cuando cilostazol fue administrado a ratas durante el embarazo tardío y lactancia, se observó un aumento de la incidencia de mortinatos y disminución del peso de los neonatos a dosis de 150 mg/kg/día (5 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de exposición sistémica).
- Lactancia: No se sabe si cilostazol se distribuye en la leche materna. Se ha reportado la transferencia de cilostazol a la leche en animales de experimentación (ratas). Debido al potencial de efectos adversos serios sobre el lactante, se debe decidir si suspender la lactancia o discontinuar la terapia con cilostazol.
- Pediatría: La seguridad y eficacia de cilostazol en pacientes pediátricos no han sido establecidas.
- Geriatria: No se ha identificado ningún efecto relacionado con la edad sobre la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de cilostazol y sus metabolitos en pacientes ancianos (mayores de 65 años de edad).
- La mejoría de los síntomas se puede manifestar después de 2 a 4 semanas de tratamiento y, en algunos casos, luego de 12 semanas de terapia.
- Se debe evitar el consumo de jugo de pomelo durante el tratamiento con cilostazol. Este jugo puede aumentar los niveles de cilostazol en el cuerpo, lo cual puede incrementar el riesgo de efectos secundarios.
- No se debe fumar durante el tratamiento, ya que el tabaco puede interferir con la acción de cilostazol, limitando los beneficios de la terapia.
- Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.
- Se debe tener precaución en aquellos pacientes que deban someterse a cualquier tipo de cirugía.

- No se debe discontinuar el tratamiento sin antes consultar al médico.
- Se debe tener precaución al realizar actividades que requieran un estado de alerta mental, como conducir un vehículo u operar maquinarias, ya que este medicamento puede provocar mareos al levantarse o sentarse rápidamente, especialmente en pacientes de edad avanzada.
- La insuficiencia renal leve a moderada tiene un pequeño efecto sobre la actividad farmacológica de cilostazol. Sin embargo, la disfunción renal severa altera la unión a las proteínas de cilostazol y sus metabolitos y aumenta los niveles de los metabolitos. Por ende, se debe tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa, ya que podría aumentar el riesgo de efectos adversos de cilostazol.
- Se debe tener precaución en aquellos pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

INTERACCIONES:

Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir como resultado de los efectos de otros medicamentos sobre el metabolismo de cilostazol provocado por las isoenzimas citocromo P450 CYP3A4 ó CYP2C19.

Las interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir con otros medicamentos que inhiben la función plaquetaria.

Aspirina: Estudios de coadministración de Cilostazol y aspirina durante corto plazo sugieren que no hay interacciones clínicamente significativas entre ambas drogas.

La coadministración de aspirina y cilostazol por cuatro días o menos provocó un 23 a 35% de aumento en la inhibición de la agregación plaquetaria ex vivo inducida por el ADP, comparado con la monoterapia de aspirina. Sin embargo, no hubo una alteración clínicamente significativa sobre el tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y tiempo de sangramiento.

Mientras los efectos de la coadministración a largo plazo de cilostazol y aspirina son aún desconocidos, aparentemente no ocurre un efecto aditivo o sinérgico de agregación plaquetaria inducida por el ácido araquidónico.

En los estudios clínicos no hubo una incidencia mayor de efectos adversos hemorrágicos en pacientes que tomaron cilostazol y aspirina, comparado con los pacientes que tomaron placebo y una dosis equivalente de aspirina.

Warfarina: Las isoenzimas citocromo P450 involucradas en el metabolismo de R-warfarina son CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C19 y en el metabolismo de S-warfarina, CYP2C9. Cilostazol no inhibe el metabolismo ni los efectos farmacológicos (PT, a PTT, tiempo de sangramiento o agregación plaquetaria) de R- y S- warfarina después de una dosis única de 25 mg de warfarina. Aún no hay datos disponibles en condiciones de administración prolongada.

Omeprazol: Aunque la coadministración de omeprazol no afecta significativamente el metabolismo de cilostazol, sin embargo, la exposición sistémica al metabolito 3,4-dehidro-cilostazol aumenta en un 69%, probablemente debido a la potente inhibición de la isoenzima CYP2C19 por el omeprazol. Se recomienda el ajuste de dosis de cilostazol.

Eritromicina y otros antibióticos macrólidos: Eritromicina disminuye el metabolismo de cilostazol a través de la inhibición de la isoenzima CYP3A4, lo cual incrementa el AUC de cilostazol y del 4'-trans-hidroxi-cilostazol un 73 y 141%, respectivamente, datos que fueron obtenidos con la coadministración de una dosis única de 100 mg de cilostazol y de eritromicina 500 mg cada 8 horas. Se esperan efectos similares con otros antibióticos macrólidos. Se requieren de ajuste de la dosis de cilostazol.

Diltiazem: La coadministración de diltiazem, un inhibidor moderado de CYP3A4, incrementa las concentraciones plasmáticas de cilostazol. Se debe ajustar dosis.

Quinidina: La administración concomitante de quinidina con una dosis única de cilostazol 100 mg no altera la farmacocinética de cilostazol.

Inhibidores del citocromo P-450: Si bien no se han descrito interacciones específicas, cilostazol deberá administrarse con precaución en pacientes que toman simultáneamente inhibidores potentes del CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona y sertralina, ya que éstos pueden provocar un aumento mayor de los niveles plasmáticos de cilostazol y sus metabolitos que eritromicina. Se recomienda el ajuste de la dosis de cilostazol.

Lovastatina: La coadministración de una dosis única de lovastatina 80 mg con cilostazol no provocó un aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y su metabolitos hidroxilados al estado de equilibrio.

Tabaco: La exposición sistémica de cilostazol es disminuida en aproximadamente un 20% en presencia de tabaco.

Jugo de Pomelos: Puede interaccionar con cilostazol.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia más frecuente: Infección (fiebre); taquicardia.
- Incidencia menos frecuente: Fibrilación auricular (latidos cardíacos rápidos o irregulares); ~~palpitaciones (latidos cardíacos fuertes)~~ dolor en el pecho; edema de la lengua; epistaxis (hemorragia nasal inexplicable); efectos gastrointestinales, incluyendo úlcera duodenal o úlcera péptica (dolor, calambres o ardor estomacal, severos; heces negras alquitranadas o sanguinolentas; vómitos de sangre o de un sedimento de color café; náuseas; prurito y/o indigestión, severa y continua); distintos tipos de hemorragia (rectal, ocular, gingival, retinal, retroperitoneal, esofágica, vaginal); ~~debilidad y mareos~~ rigidez del cuello; púrpura (hematomas y/o puntos rojos sobre la piel); sinusitis (aumento de la secreción nasal, congestión, dolor de cabeza); síncope (desmayos).

EXCLUI... EN
EL EN... PÚBLICO.

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Dolor abdominal; dolor de espalda; mareos; dolor de cabeza; diarrea; deposiciones anormales (heces aguadas); dispepsia; flatulencia; aumento de la tos; mialgia (dolor o rigidez muscular); náuseas; malestar estomacal; vértigo, palpitaciones, edema periférico.
- Incidencia menos frecuente: Artralgia (dolor o rigidez de músculos o articulaciones); dolor óseo; esofagitis (sensación de ardor en la garganta o pecho; dificultad para tragar); colitis (sensación de ardor en el pecho o estómago; indigestión; sensibilidad en el área estomacal); fiebre con o sin escalofríos; edema generalizado (hinchazón de dedos, cara y/o pantorrillas); hipotensión postural; tinnitus; urticaria.

El dolor de cabeza, el cual ocurrió en el 34% de los pacientes que tomaron 100 mg de cilostazol oral dos veces al día, fue la razón más común de discontinuación de la terapia ($\geq 3\%$ de los pacientes). Otras causas frecuentes de discontinuación incluyeron las palpitaciones y diarrea.

Los efectos adversos gastrointestinales son comunes con cilostazol e incluyen diarrea (19%), deposiciones anormales (15%), dispepsia (6%) y dolor abdominal (2-5%). Alrededor del 1,1% de los pacientes que participaron en los estudios clínicos discontinuaron el tratamiento con cilostazol debido a la diarrea. La flatulencia y náuseas/vómitos ocurrieron con una incidencia comparable al placebo.

Los mareos ocurrieron en 10% de los pacientes. Los efectos cardiovasculares comunes de cilostazol incluyen palpitaciones (10%) y taquicardia sinusal (4%). Alrededor del 1,1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con cilostazol debido a las palpitaciones. El edema periférico fue reportado en el 7% de los pacientes. En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron cilostazol fueron más propensos a experimentar contracciones ventriculares prematuras o taquicardia ventricular no-sostenida que los pacientes que recibieron placebo, lo cual fue evidenciado por los registros del monitor Holter. Se requieren estudios adicionales para evaluar los efectos de cilostazol en pacientes con distintos tipos de enfermedades cardiovasculares. Otros medicamentos inhibidores de la fosfodiesterasa III (por ej., milrinona, inamrinona) han conducido a una disminución de la supervivencia comparado con el placebo, en personas con insuficiencia cardíaca clase III ó IV.

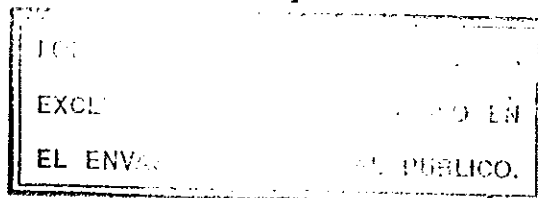
SOBREDOSIS:

La información acerca de la sobredosis aguda con cilostazol en humanos es limitada. Se puede predecir que los signos y síntomas de una sobredosis aguda estarían relacionados con un efecto farmacológico excesivo: dolor de cabeza severo, diarrea, hipotensión, náuseas o vómitos, taquicardia y posiblemente, arritmias cardíacas. En caso de sobredosis, el paciente debe ser cuidadosamente observado y se le deben prestar las medidas de soporte adecuadas.

Dado que cilostazol se encuentra fuertemente unido a las proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda ser movido eficientemente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

PRESENTACIÓN:

Estuche con 30 y 60 comprimidos.



ALMACENAMIENTO:

Guárdese en un lugar fresco y seco, a no más de 25°C, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.

EXCLUIDA
EXCLUSIVO EN
EL ENVASE PÚBLICO.

BIBLIOGRAFIA

- USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 21st Edition, Vol. I., Eds. Micromedex, Inc, Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2001, p. 884-886.
- "USP DI, Advice for the Patient", 20th Edition, Vol. II, 2000, Medline Plus, Health Information, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/>
- "Physicians' Desk Reference" 54th Edition, Eds. Medical Economics Company, Inc., Montvale, New Jersey, U.S.A., 2000, p. 2223-2225.
- Micromedex 2001, Vol. 108, Drugdex Drug Evaluations, Cilostazol.
- Clinical Pharmacology 2000, Monograph Cilostazol, <http://cp.gsm.com/>

