

CILOSTANE

Cilostazol 50mg 100mg

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULAS CUALICUANTITATIVAS

Composición Cilostane 50 mg

Cada comprimido de Cilostane 50 mg contiene: Cilostazol 50.0 mg. Excipientes: glicolato de almidón sódico 6.0 mg, celulosa microcristalina 20.0 mg, lactosa hidratada 67.2 mg, lauril sulfato de sodio 0.8 mg, polivinilpirrolidona 4.5 mg, estearato de magnesio 1.5 mg.

Composición Cilostane 100 mg

Cada comprimido de Cilostane 100 mg contiene: Cilostazol 100.0 mg. Excipientes: glicolato de almidón sódico 12.0 mg, celulosa microcristalina 40.0 mg, lactosa hidratada 134.4 mg, lauril sulfato de sodio 1.6 mg, polivinilpirrolidona 9.0 mg, estearato de magnesio 3.0 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Cilostazol es un agente vasodilatador periférico y antiagregante plaquetario.

INDICACIONES

Cilostazol está indicado para el tratamiento de los pacientes con arteriopatía vascular periférica, que presenten claudicación intermitente, incluyendo aquellos pacientes que presentan arteriopatía obstructiva aterosclerótica o asociada a neuropatía diabética.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS Y PROPIEDADES

Mecanismo de acción

La efectividad del Cilostazol, se logra por múltiples efectos farmacológicos, logrando una mejoría de la circulación periférica, con una especial acción a nivel de la microcirculación. Algunos de los mecanismos de acción que se postulan, son la actividad antiplaquetaria y la acción vasodilatadora. La inhibición plaquetaria del Cilostazol, la logra por varios mecanismos; inhibición del: ADP, ácido araquidónico, colágeno, la trombina entre otros. El efecto antiagregante del Cilostazol es más potente que el de la aspirina. Pese a esto, el Cilostazol no inhibe la síntesis de prostaglandina. Su acción vasodilatadora es a través del incremento del AMPc en las plaquetas que lo logra inhibiendo la degradación del mismo. Esta acción la produce a nivel de los tejidos vasculares produciendo así la vasodilatación. Se ha observado que la respuesta vasodilatadora tisular no es igual en los diferentes tejidos. Por ejemplo, la respuesta vasodilatadora es mayor a nivel de las arterias femorales con respecto de las arterias vertebrales, carótidas o mesentéricas. No se ha observado, luego de la administración de Cilostazol, acción vasoactiva a nivel de las arterias renales. Una acción adicional que ha mostrado la administración de Cilostazol, es el perfil beneficioso sobre el metabolismo lipídico, observándose una disminución de los niveles de triglicéridos y un aumento de los niveles de HDL colesterol. También ha mostrado un patrón favorable con respecto a otras partículas grasas. El mecanismo por el cual Cilostazol presenta este perfil no está aclarado, postulándose su eficacia a través del incremento del AMP cíclico.

Cilostazol in vitro, inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular por el incremento del AMPc.

Farmacocinética

El Cilostazol es de toma vía oral. Se desconoce la real biodisponibilidad del Cilostazol luego de la vía oral. Sí es conocido que la administración con alimentos ricos en grasa aumenta la concentración máxima. Presenta un amplio primer paso a nivel hepático, a nivel de la isoenzima CYP 3A4 y en menor medida a nivel de la isoenzima CYP 2C19. Se reconocen 2 metabolitos activos. Uno el 3,4-dihidroCilostazol es farmacológicamente de 4 a 7 veces más potente que el Cilostazol. El Cilostazol presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. En pacientes con insuficiencia renal severa, se aumenta hasta en un 27%. Frente a la administración repetida, el Cilostazol y sus metabolitos ven aumentados los niveles dos veces más que de las dosis simples. La vía principal del Cilostazol y de sus metabolitos de eliminación es la urinaria (74%), mientras que se elimina 20% por la materia fecal. El Cilostazol como tal se encuentra en menos del 2%. La vida media de eliminación del Cilostazol y de sus metabolitos es de aproximadamente 12 horas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis oral recomendada para pacientes adultos es de 100 mg 2 veces al día, a intervalos regulares, por vía oral. Se recomienda que la dosis sea ingerida 30 minutos antes de los alimentos o 2 horas después de la ingesta acompañado de 1 vaso de agua. No es conveniente la ingesta de Cilostazol con jugo de pomelo.

En pacientes que se encuentren en tratamiento con otros fármacos inhibidores de CYP2A3 o de CYP2C19 o pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina $\leq$ 25 ml/min), se recomienda comenzar el tratamiento o disminuir la dosis, a 50 mg cada 12 horas. La dosis máxima recomendada es de 200mg/día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática. Para los pacientes con insuficiencia hepatocítica leve, no es necesario el ajuste de la dosis. No hay estudios en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa recibiendo Cilostazol.

Insuficiencia renal

Los pacientes que presentan insuficiencia renal de leve a moderada, no requieren de ajustes de dosis del Cilostazol. Aquellos pacientes portadores de insuficiencia renal severa, la concentración de Cilostazol se ve aumentada. No hay datos que especifiquen el rango de ajuste de dosis en estos casos.

Hemodiálisis, diálisis peritoneal. No hay datos de experiencia en pacientes con hemodiálisis. Dada la alta unión a las proteínas plasmáticas no es claro si el Cilostazol es removido por la hemodiálisis.

CONTRAINDICACIONES

Infarto agudo de miocardio. Insuficiencia cardíaca. Lactancia. Sangrado digestivo. Sangrado intracraneal. Sangrado retroperitoneal. Sangrados. Embarazo. Población pediátrica. Alergia a algunos de los componentes. Angina. Arritmias cardíacas. Cirugías. Hipertensión arterial. Hipotensión. Infarto de miocardio. Infertilidad. Insuficiencia hepática. Insuficiencia renal. Operador de maquinaria. Tabaquistas. Taquicardias. Trombocitopenias. Úlcera gastroduodenal. Traumatismos. Valvulopatías. Taquicardia ventricular.

Cilostazol está contraindicado en los pacientes que presentan alteraciones de la hemostasis o presentan un sangrado patológico activo. Entre los sangrados destacamos: los sangrados digestivos, sangrado retiniano, sangrado retroperitoneal, o sangrado intracraneal, entre otros. El Cilostazol debe utilizarse con precaución en pacientes que han tenido lesiones o presentan predisposición a tener sangrados tales como úlceras gástricas. El Cilostazol aumenta el riesgo de sangrado en los pacientes que se someten a cirugías, presentan traumatismos de entidad o tienen trombocitopenias. Si el paciente se va a someter a una cirugía electiva debe discontinuar el Cilostazol 4 días previos a la cirugía. La agregabilidad plaquetaria retorna a la normalidad a las 96 horas de la suspensión del Cilostazol. En los estudios clínicos no se observaron cambios significativos en las cifras tensionales. Igualmente dado que el Cilostazol presenta efecto vasodilatador arterial puede potenciar la hipotensión ortostática en pacientes que presentan esta predisposición.

Dado que el Cilostazol puede provocar mareos, en aquellos pacientes que, por su condición laboral, como operarios de maquinarias, deben estar alertados de las alteraciones hasta ver como toleran el fármaco. El Cilostazol se encuentra contraindicado en los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, incluyendo las 4 categorías de la NYHA, I-IV.

Debe utilizarse con precaución en los pacientes portadores de alguna afección cardíaca, incluidas, angina, hipertensión no controlada, arritmias, IAM ocurrido en los 6 meses previos, valvulopatías, etc. No se recomienda la utilización de Cilostazol en los pacientes que han presentado un IAM reciente, dado que estudios experimentales en animales aumentaron las lesiones miocárdicas. En estudios clínicos en pacientes que recibieron Cilostazol comparado con placebo, se observó una mayor frecuencia de taquicardias sinusales y latidos ventriculares prematuros.

Se desconoce si estas repercusiones cardíacas repercuten en la sobrevida de los pacientes. No se recomienda la utilización de Cilostazol en el embarazo. La FDA lo clasifica categoría C.

Las observaciones en animales mostraron que el uso de Cilostazol durante el embarazo se asocia a anomalías cardiovasculares, esqueléticas y renales. Estas alteraciones fueron observadas cuando se utilizó dosis de 1000mg/kg/día. Los defectos a nivel del desarrollo esquelético y ventricular se observaron con dosis más bajas, 150 mg/kg/día, igualmente dosis 5 veces mayor a las recomendadas en humanos. También se asoció a bajo peso al nacer en las mismas dosis en animales. La falta de estudios en humanos y los resultados en los modelos animales contraindican su uso durante el embarazo y la lactancia.

Algunos de los inhibidores de la fosfodiesterasa III mostraron efectos anticonceptivos, lo que puede explicar que el Cilostazol provoque una infertilidad reversible a la suspensión del tratamiento. No debe utilizarse el Cilostazol en aquellas mujeres que presentan dificultad en la concepción. La eficacia y seguridad del Cilostazol utilizados en la población pediátrica no han sido comprobadas, por lo que se recomienda no utilizarlo en esta población. La eliminación del Cilostazol y de sus metabolitos se encuentra alterada en aquellos pacientes portadores de insuficiencia renal. Por esta razón debe utilizarse con precaución en estos pacientes ya que se ve aumentada su acción. Pese a esto en la etapa de precomercialización no se observan alteraciones de la farmacocinética, ni los efectos farmacológicos en pacientes portadores de insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa no debe utilizarse, o ver de comenzar con dosis menores monitorizando la aparición de efectos adversos. Como ya se hizo referencia, el Cilostazol se metaboliza a nivel hepático. No se ha estudiado como afecta la insuficiencia hepática moderada a severa en la metabolización de Cilostazol. Se recomienda utilizar con precaución en esta población, especialmente en los pacientes portadores de cirrosis hepática. En los pacientes fumadores se ha observado una disminución de la concentración

sérica del Cilostazol hasta en un 20%. Esta reducción no ha mostrado diferencias significativas en la mejora de los resultados en los pacientes con claudicación intermitente de miembros inferiores. Igualmente se desconoce el impacto sobre la función del Cilostazol por el tabaquismo, además de contribuir a aumentar la arteriopatía.

PRECAUCIONES

Interacciones

Aceites de pescado/ omega 3. Agentes fotosensibles. Agentes trombolíticos. Ajo. Alimentos AINEs. Anticoagulantes. Antineoplásicos. Aprepitant. Antiretrovirales, inhibidor de la proteasa. Castañas. Cimetidina. Claritromicina. Conivaptan. Danazol. Delavirdina. Diltiazem. Echinacea. Efavirenz. Eritromicina. Estrocio 89. Fluconazol. Fluoxetina. Fluvoxamina. Ginkgo biloba. Globulinas antitrombocíticas. Imatinib, STI-571. Inhibidores plaquetarios Isoniazida Itraconazol. Jengibre. Jugo de pomelo. Ketoconazol. Lovastatina. Metilsulfonilmetano. Mifepristona. Nefazodona. Omeprazol. Pentoxifilina. Prasterona, DEA. Ranolazide. Salicilatos. Tabaco. Té verde. Topiramato. Troleandomicina. Verapamil. Voriconazol. Zafirlukast.

La ingesta del Cilostazol con los alimentos aumentan la concentración de éste, principalmente si se trata de comidas ricas en grasa. El jugo de pomelo puede inhibir la CYP aumentando la concentración máxima del Cilostazol por lo que se recomienda no ingerir en conjunto. La seguridad del Cilostazol utilizado en combinación con otros agentes que modifiquen la hemostasis; heparinas, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, no han sido establecidas. A priori se supone un aumento del riesgo de sangrado por los efectos de los diferentes fármacos, independientemente de las posibles interacciones. Por ejemplo, la warfarina y el Cilostazol son metabolizados en el citocromo P450 CYP 3A4 y CYP 2C19. Sin embargo, en estudios en voluntarios sanos no se ha observado alteraciones en los tiempos de sangrados ni agregabilidad. Son necesarios estudios a más largo plazo para establecer la verdadera seguridad de la combinación, recomendándose el control del INR cuando se realiza la combinación. El riesgo de sangrado está aumentado cuando se utilizan otros antiagregantes plaquetarios. Pese a esto es común observar la combinación de antiagregantes. La ticlopidina, además, es un inhibidor de la CYP 2C19 disminuyendo así el metabolismo del Cilostazol. Con el clopidogrel, un antiagregante con diferente mecanismo de acción, debe de utilizarse con precaución ya que el potencial riesgo de sangrado no ha sido establecido. Cuando se administra Cilostazol en conjunto con aspirina en dosis de 81 a 325mg/día, en general es bien tolerado. En estudios clínicos con la coadministración no se observó un aumento significativo de los sangrados comparados con la administración de aspirina sola. Sin embargo, con el uso prolongado se ha observado disminución de la protrombinemia, por lo que se recomienda utilizar con precaución. No hay datos sobre la combinación del Cilostazol y los AINEs. Si extrapolamos los datos de la utilización clopidogrel combinado con AINEs, observamos un aumento del riesgo de sangrado oculto intestinal. Es por ello que se debe utilizar con precaución esta asociación. La asociación con fármacos que alteren la homeostasis pueden potenciar el efecto del Cilostazol, aumentando el riesgo de sangrados. La combinación con drogas que pueden producir plaquetopenia, como el estroncio 89, agentes antineoplásicos o las globulinas antitrombocíticas pueden teóricamente aumentar el riesgo de sangrados, lo que debe de utilizarse con precaución. Dado que el ginkgo biloba presenta efectos antiagregantes puede aumentar el riesgo de sangrados. El jengibre presenta acción antiagregante ya que inhibe el tromboxano sintetasa, siendo además un agonista de la prostaciclina. La ingesta regular de ajo presenta actividad antiplaquetaria. El Cilostazol puede interactuar con lovastatina. La interacción no es clara.

En voluntarios sanos la concentración de lovastatina no se modificó, pero sí disminuyó la concentración del Cilostazol un 15%. El diltiazem puede inhibir la metabolización del Cilostazol a nivel de la CYP3A4. La coadministración con el Cilostazol incrementa la concentración de Cilostazol en aproximadamente un 40%. Otros inhibidores de la CYP3A4, como el verapamil puede presentar los mismos efectos que el diltiazem, por lo que debería de reducirse la dosis del Cilostazol al 50%. El ketoconazol, un antimicótico, potente inhibidor del CYP 3A4 ha mostrado un incremento de la concentración máxima del Cilostazol en un 117%. Lo que se ha observado en estudios clínicos con esta asociación es el aumento de los efectos secundarios, por lo que se recomienda reducir la dosis del Cilostazol al 50%. La asociación del Cilostazol con eritromicina a dosis terapéuticas provoca un aumento de la concentración máxima del Cilostazol del 73%, por la inhibición de la metabolización a nivel de la CYP 3A4. Estos resultados son esperables con la utilización de otros macrólidos como la claritromicina o la azitromicina. Por lo ante expuesto, la coadministración con algún inhibidor de la CYP 3A4 aumenta la concentración del Cilostazol, por lo que se recomienda utilizar el 50% de la dosis de Cilostazol. A continuación, se enumeran algunos inhibidores de esta isoenzima: Antiretrovirales inhibidores de la proteasa, aprepitant, cimetidina, conivaptan, danazol, delavirdina, efavirenz, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, imatinib STI-571, isoniazida, itraconazol, mifepristone, nefazodona, ranolazina, sertralina, voriconazole y zafirlukast. Como se mencionó en la farmacocinética, el Cilostazol también es metabolizado por la isoenzima CYP 2C19. El omeprazol un inhibidor de la CYP 2C19, mostró con la coadministración de Cilostazol un aumento de la concentración del Cilostazol y de sus metabolitos activos. Otros de los inhibidores de la CYP 2C19 son: antimicóticos, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, ticlopidina y topiramato. Lo observado con la coadministración con el Cilostazol, fue el aumento de los efectos secundarios como cefaleas. Lo recomendado es comenzar con el 50% de la dosis de Cilostazol. La prasterona y la dehidroepiandrosterona, (DHEA) tiene efecto antiagregante plaquetario, por lo que se espera un incremento del riesgo de sangrado. Además, la DHEA se convierte en estrógenos y andrógenos los cuales tienen efectos sobre la hemostasis, pudiendo aumentar el riesgo de sangrado con la asociación con el Cilostazol, por lo que se recomienda comenzar con dosis menores. Pese a que los aceites de pescado, omega 3, tienen propiedades antiplaquetarias y la asociación con Cilostazol aumentaría el riesgo de sangrado, en los estudios clínicos no se han reportado casos de sangrados. El fumar tabaco reduce la concentración de Cilostazol en un 20%, además del efecto deletéreo sobre la arteriopatía, no se han observado cambios estadísticamente significativos en la distancia de claudicación en la marcha. Se desconoce el verdadero impacto del tabaco en la efectividad del Cilostazol, por lo que sumado a su efecto aterogénico se recomienda no fumar durante el tratamiento con Cilostazol. No es bien conocido que sucede con la asociación de Cilostazol y castañas. Las castañas presentan un efecto cumarínico por lo que aumentaría el riesgo potencial de sangrado con la coadministración como ocurre con los anticoagulantes (heparinas, HBPM, warfarina), antiagregantes (aspirina, clopidogrel, ticlopidina entre otros). La utilización de té verde ha demostrado tener efectos antiplaquetarios y fibrinolíticos por lo que la asociación con Cilostazol puede aumentar el riesgo de sangrados. Se recomienda precaución cuando se utilice esta combinación. La utilización de metilsulfonilmetano se asocia con un incremento del riesgo de sangrado, por lo que se recomienda utilizar con precaución con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

REACCIONES ADVERSAS

Agranulocitosis. Angor. Aumento de las enzimas hepáticas. Cefaleas Diarrea. Disfunción plaquetaria. Dispepsia. Dolor abdominal. Dolor torácico. Edema. Equimosis. Extrasístoles

ventriculares. Falla cardíaca. Faringitis. Flatulencias. Hematuria. Hemoptisis. Hiperglicemia. Hipotensión. Hipotensión ortostática. Ictericia. Infarto de miocardio. Infertilidad. Leucopenia. Mareos. Mialgias. Náuseas/vómitos. Palpitaciones. Parestesias. Prurito. Púrpura. Rash. Rinitis. Sangrado. Sangrado retroperitoneal. Sangrado vaginal. Sangrados intracraneanos. Síncope. Síndrome de Stevens Johnson. Taquicardia sinusal. Taquicardia ventricular. Tos. Trombocitopenia. Urticaria. Vértigo.

La cefalea es el efecto secundario más común, ocurriendo en el 34% de los pacientes que reciben Cilostazol, siendo además la causa de discontinuación más importante $\geq 3\%$ de los pacientes tratados.

A nivel gastrointestinal los efectos secundarios más frecuentes fueron; diarrea 19%, deposiciones anormales (15%), dispepsia 6% y dolor abdominal 5-2%. Aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con Cilostazol discontinuaron por diarreas. Flatulencias, náuseas y vómitos son otros síntomas sobre el aparato digestivo.

Otros efectos reportados con una frecuencia $\leq 2\%$ pero más que el grupo placebo son; anorexia, colestasis, esofagitis, gastritis, úlcera gástrica, hemorragia esofágica, hemorragia gingival, hematemesis, melenas y sangrados rectales. Los vértigos se presentaron en el 10% de los pacientes tratados con Cilostazol. A nivel cardiovascular las palpitaciones se presentan en el 10% de los pacientes tratados y taquicardia sinusal en el 4%. Discontinuaron el tratamiento con Cilostazol por palpitaciones el 1% aproximadamente. Los edemas fueron reportados en el 7% de los pacientes tratados. En estudios clínicos se comprobó por holter, que las extrasístoles ventriculares y la taquicardia ventricular no sostenida fue más frecuente que el grupo placebo. Otros de los efectos secundarios sobre la esfera cardiovascular reportados en los pacientes tratados con Cilostazol, con una frecuencia $< 2\%$ fueron; angor / isquemia miocárdica, fibrilación auricular, flutter auricular, paro cardíaco, isquemia cerebral, falla cardíaca congestiva, hipotensión, hemorragias, infarto de miocardio, hipotensión ortostática, vasodilatación periférica, stroke, síncope e insuficiencia venosa superficial. Estos efectos adversos fueron reportados en el grupo tratados con Cilostazol con una frecuencia mayor que el grupo placebo. La causalidad en ellos del Cilostazol no está claramente identificada. En los pacientes tratados con Cilostazol se han reportados plaquetopenias y leucopenias. Raramente estas citopenias progresan a una agranulocitosis pese a no suspenderse el tratamiento con Cilostazol. De aparecer agranulocitosis esta es reversible con la suspensión del Cilostazol. Diferentes sangrados se han reportado en los pacientes tratados con Cilostazol por su efecto antiagregante plaquetario. Dentro de ellos se encuentran; equimosis, hemoptisis, sangrado retroperitoneal, púrpura, hemorragia ocular, hemorragia retinal y sangrado vaginal. En la etapa post comercialización se han reportado otros sangrados como hemorragia pulmonar y encefálica. Otros efectos adversos reportados con una frecuencia $\geq 2\%$ en los pacientes tratados con Cilostazol , pero con una frecuencia mayor que el grupo placebo son; tos, mialgias, faringitis, rinitis y vértigo. Raramente, el Cilostazol fue relacionado a reportes de efectos secundarios dermatológicos o reacciones alérgicas.

Con una frecuencia $< 2\%$ de los pacientes tratados con Cilostazol pero con mayor frecuencia que el grupo placebo fueron reportados; chuchos, edema de cara, fiebre, malestar, diabetes mellitus, anemia, aumento de la creatininemia, incremento de la γ GT, dislipemia, hiperuricemia, gota, artralgias, bursitis, ansiedad, insomnio, neuralgias, asma, sinusitis, neumonías, piel seca, ambliopía, conjuntivitis, diplopía, otalgia, tinitus, cistitis, disuria y vaginitis. No es clara la relación de estos síntomas con la ingesta de Cilostazol . Como ya se hizo referencia en las precauciones, algunos inhibidores de la fosfodiesterasa III, se asocian

a una infertilidad reversible a la suspensión del fármaco. Esto hace indicar que el Cilostazol puede tener estas propiedades.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay datos claros del manejo de los pacientes que presentan sobredosis de Cilostazol. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital Fernández (011) 4801-7767

PRESENTACIÓN

Cajas conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo estas dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 °C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.711

Laprida 43 (B1870CNA) Avellaneda, Buenos Aires – Argentina.

www.eczane.com.ar

Tel: (011) 5263-9727

Director Técnico: José Luis Cambiaso, Farmacéutico.

Elaborado en Dean Funes 353, Avellaneda.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

Fecha de última revisión: Mayo de 2022.