

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N° 54605
Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - Buenos Aires

ACCLUSIN®



COMPRIMIDOS

CILOSTAZOL

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Fórmulas

Comprimidos x 50 mg: cilostazol 50,000 mg. Excipientes: manitol 55,788 mg; almidón pregelatinizado 13,000 mg; povidona K-30 3,250 mg; croscarmelosa sódica 5,850 mg; polisorbato 80 0,163 mg; estearato de magnesio 1,950 mg.

Comprimidos x 100 mg: cilostazol 100,000 mg. Excipientes: manitol 111,575 mg; almidón pregelatinizado 26,000 mg; povidona K-30 6,500 mg; croscarmelosa sódica 11,700 mg; polisorbato 80 0,325 mg; estearato de magnesio 3,900 mg

Acción Terapéutica: cilostazol es un agente vasodilatador periférico y antiagregante plaquetario.

Indicaciones: tratamiento de los síntomas isquémicos de los miembros (úlceras, dolor, claudicación intermitente, sensación de frío) debidos a enfermedad arterial oclusiva crónica.

Acción Farmacológica: cilostazol produce su efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario a través de la inhibición específica de la enzima fosfodiesterasa tipo III de AMP cíclico (AMPC - PDE tipo III), con lo que disminuye la degradación del AMPC y provoca un aumento en la concentración de AMPC en el músculo liso vascular y en las plaquetas.

Efecto antiagregante plaquetario: in vitro, cilostazol inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, ácido araquidónico o epinefrina, como así también la agregación secundaria de plaquetas humanas inducida por ADP o epinefrina. En pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, cilostazol administrado por vía oral previene la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, ácido araquidónico o epinefrina. El efecto antiagregante aparece rápidamente y no disminuye con la administración prolongada. Luego de la suspensión de la droga, la agregación plaquetaria se normaliza entre 48 y 96 horas a medida que disminuye la concentración plasmática de cilostazol, sin que se observe fenómeno de rebote.

Efecto vasodilatador: en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros, se ha demostrado mediante pletismografía que cilostazol incrementa el flujo sanguíneo a nivel del tobillo y la pantorrilla del miembro isquémico. Estudios de termografía han evidenciado la elevación de la temperatura y el flujo sanguíneo de las extremidades en estos pacientes. Estudios clínicos doble ciego en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, demostraron que los síntomas y signos isquémicos (úlceras, dolor y sensación de frío) mejoran en la mayoría de los casos: mejoría importante o moderada en 67,2% de los pacientes; mejoría leve en el 18,4%.

Farmacocinética: dentro de los cuatro días luego de la administración de dosis repetidas de cilostazol 100 mg dos veces al día, se alcanzan concentraciones plasmáticas estables. El pico plasmático ocurre 2,7 ± 1,4 horas luego de la administración, con un área bajo la curva (AUC₀₋₁₂) de 10.700 ± 5.020 ng.h/ml, y una vida media de eliminación aparente de 10,5 ± 4,4 horas. La vida media de eliminación de los dos principales metabolitos del cilostazol es similar a la de este compuesto. La farmacocinética del cilostazol y de sus dos metabolitos principales es similar en personas sanas y en pacientes con enfermedad vascular periférica. La biodisponibilidad relativa

E-1324-01 / D1584 / An.: 10/2008

4

CASASCO

1

de los comprimidos de cilostazol es del 100% comparada contra una formulación en suspensión oral. La administración de cilostazol con las comidas aumenta la velocidad de absorción si bien no modifica significativamente la magnitud de la misma. La administración de cilostazol junto con una comida rica en grasas aumenta la concentración plasmática pico un 81% mientras que el área bajo la curva concentración - tiempo aumenta sólo un 24%. El cilostazol es principalmente eliminado por metabolismo y posterior excreción urinaria de los metabolitos. Las principales isoenzimas involucradas en este metabolismo son el citocromo P450 (CYP) 3A4 y, en menor medida, CYP 2C19. El cilostazol circula en el plasma unido a proteínas, predominantemente a la albúmina en un 95-98%. Los parámetros farmacocinéticos no se alteran en función del sexo o la edad, incluso en pacientes ancianos, ni en pacientes con enfermedad hepática leve. En pacientes con insuficiencia renal severa existe un clearance disminuido de 4'-trans-hidroxicilostazol, por lo que deberá tenerse en cuenta al administrar cilostazol en estos pacientes (ver Posología).

Posología y Modo de administración: la dosis recomendada de cilostazol en adultos es de 100 mg dos veces al día, a intervalos regulares, por vía oral. Es conveniente que la dosis sea ingerida una hora antes o bien 2 horas después del desayuno o la cena. Debe considerarse iniciar el tratamiento con 50 mg cada 12 horas, o disminuir la dosis a 50 mg cada 12 horas, en los siguientes casos:

- Administración simultánea de fármacos inhibidores del CYP3A4 como eritromicina, diltiazem, ketoconazol o itraconazol, o inhibidores del CYP2C19 como omeprazol (ver interacciones).
- Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina ≤ 25 ml/min).

Contraindicaciones: hipersensibilidad al cilostazol o a alguno de los componentes de la formulación. Cuadros hemorrágicos. Pacientes con hemofilia, hemorragia digestiva, hemoptisis, hemorragia vítea y otros sangrados mayores. Insuficiencia cardíaca. Embarazo o posibilidad de embarazo. Lactancia.

Advertencias: en las siguientes circunstancias el cilostazol deberá ser utilizado con precaución: en pacientes con tendencia al sangrado, pacientes en tratamiento con anticoagulantes (acenocumarol, warfarina, heparina, etc.), agentes antiagregantes plaquetarios (aspirina, ticlopidina, etc.) o trombolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa, alteplase), así como en pacientes con insuficiencia hepática o renal severas.

Precauciones

Interacciones medicamentosas

Aspirina: estudios de coadministración de cilostazol y aspirina durante corto plazo sugieren que no hay interacciones clínicamente significativas entre ambas drogas. No se observó efecto aditivo o sinérgico sobre la agregación plaquetaria o alteraciones en los parámetros de la coagulación.

Warfarina: cilostazol no altera el metabolismo ni la farmacodinamia de la warfarina (tiempo de protombina, KPTT, etc.) en estudios de dosis única. Aún no hay datos disponibles en condiciones de administración prolongada.

Omeprazol: la coadministración con omeprazol no altera el metabolismo del cilostazol, pero la exposición sistémica al metabolito 3,4-dehidrocilostazol aumenta un 69% probablemente debido a la potente inhibición de la isoenzima CYP2C19 por el omeprazol (ver Posología).

Eritromicina: la inhibición del metabolismo del cilostazol por la eritromicina incrementa el área bajo la curva del cilostazol y del 4'-trans-hidroxicilostazol un 73% y 14% respectivamente (ver Posología).

Diltiazem: la coadministración con diltiazem incrementa aproximadamente un 50% la concentración de cilostazol (ver Posología). Inhibidores del citocromo P450; si bien no se han descrito interacciones específicas, cilostazol deberá administrarse con precaución en pacientes que toman simultáneamente inhibidores de amplio espectro del citocromo P450, tales como ketoconazol, eritromicina, fluoxetina, etc.

2

Embarazo: el uso de cilostazol en embarazadas o mujeres con posibilidad de embarazo está formalmente contraindicado, ya que se ha observado en animales de experimentación el descenso en el peso de los neonatos, así como el incremento en la incidencia de malformaciones cardiovasculares, renales y esqueléticas.

Lactancia: las mujeres en tratamiento con cilostazol deben evitar el amamantamiento ya que en animales de experimentación se ha detectado el pasaje de droga a la leche materna.

Uso pediátrico: no se aconseja el uso de cilostazol en niños pues su eficacia y seguridad no ha sido establecida en este grupo etario.

Uso en ancianos: los estudios farmacocinéticos no han mostrado efecto de la edad en el metabolismo, distribución y eliminación de cilostazol.

Reacciones adversas

Hemorragias: se ha descrito la aparición de hemorragias subcutáneas, y raramente epistaxis, hematuria, hemorragias gastrointestinales, cerebrales e intraoculares. En estos casos debe suspenderse la administración de cilostazol e indicar el tratamiento apropiado.

Hipersensibilidad: ocasionalmente pueden aparecer erupciones cutáneas. Raramente se ha descrito la aparición del prurito. Cuando ocurren estos efectos debe suspenderse la administración de cilostazol.

Neurológicos: cefaleas, mareos, ocasionalmente vértigo, insomnio o somnolencia. En estos casos deben tomarse medidas apropiadas tales como disminuir la dosis de cilostazol. En algunos pacientes sensibles, y cuando el tratamiento se inicia con dosis de 100 mg cada 12 horas, puede observarse cefalea que desaparece espontáneamente en 1 a 2 semanas. Este inconveniente suele evitarse iniciando el tratamiento con dosis menores (50 mg cada 12 horas) y aumentando posteriormente la misma luego de 2 a 4 semanas.

Cardiovasculares: ocasionalmente se han descrito palpitaciones, taquicardia, rubefacción y sensación de acaloramiento. Además se han informado casos de fibrilación auricular, extrasístoles auriculares y ventriculares. Raramente se ha informado aumento de la presión arterial. En estos casos deben tomarse medidas apropiadas tales como la reducción de la dosis de cilostazol.

Gastrointestinales: ocasionalmente se ha descrito malestar abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y distensión abdominal.

Hepáticos: se han descrito aumentos ocasionales de transaminasas (TGO, TGP) e ictericia.

Renales: raramente se ha observado aumento de las cifras de urea, uricemia y creatinemia.

Otros: muy raramente se ha descrito la aparición de neumonitis intersticial eosinófila, anemia, leucopenia, plaquetopenia, fiebre y aumento de la glucemia.

Sobredosificación: la información acerca de la sobredosis aguda con cilostazol en humanos es limitada. Los signos y síntomas de una sobredosis aguda podrían ser: cefalea severa, hipotensión, diarrea, taquicardia y arritmias cardíacas. Debido a que el cilostazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que la droga pueda ser removida por hemodiálisis o diálisis peritoneal. En caso de sobredosis, el tratamiento, que debe iniciarse sin demoras es sintomático y de sostén.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 30 comprimidos.

Fecha de última revisión: julio de 2007

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

3