28 cm

15cm

Cilospaw
Cilostazol 50mg- 100mg

Comprimidos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

FORMULA
Cada comprimido contiene:
CILOSPAW / CILOSTAZOL 50mg:
Cilostazol 50mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Povidona; Glicolato de almidón sódico; Lauril sulfato de sodio; Estearato de magnesio.

CILOSPAW / CILOSTAZOL 100mg:
Cilostazol 100mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Povidona; Glicolato de almidón sódico; Lauril sulfato de sodio; Estearato de magnesio.

ACCION TERAPEUTICA
Antitrombótico. Antiagregante plaquetario y vasodilatador periférico. (Código ATC: B01AC23)

INDICACIONES
CILOSPAW/CILOSTAZOL está indicado para la mejora de la distancia de caminata máxima recorrida sin dolor que pueden cubrir pacientes con claudicación intermitente que no sufren dolor en reposo y no presentan evidencia de necrosis tisular periférica (arteriopatía periférica de Fontaine en estadio II).
También esta indicado como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes en los que las modificaciones del estilo de vida (incluidos abandono del tabaquismo y programas de ejercicio supervisados) y otras intervenciones apropiadas no han sido suficientes para mejorar los síntomas de claudicación intermitente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES
ACCION FARMACOLOGICA
El efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario del Cilostazol se produce por la inhibición específica de la enzima fosfodiesterasa tipo III de AMP cíclico, por lo que al disminuir la degradación de este último, aumenta su concentración en el músculo liso vascular y en las plaquetas.
Estudios en animales y humanos han evidenciado que el Cilostazol provoca la inhibición reversible de la agregación plaquetaria, incluso contra una serie de agregantes, incluidos la fuerza de cizallamiento, el ácido araquidónico, el colágeno y la adrenalina.
En humanos, la inhibición dura hasta 12 horas, y al suprimir la administración de la droga, la recuperación de la agregación plaquetaria se produce en un plazo de 48- 96 horas, sin una hiperagregabilidad de rebote.
El Cilostazol inhibe la proliferación de células musculares lisas de rata y humano e inhibe la liberación del factor de crecimiento y del FP-4 de la coagulación en plaquetas humanas.
Se han estudiado los efectos del Cilostazol sobre los lípidos plasmáticos circulantes, observándose una reducción de los triglicéridos y un aumento del colesterol HDL.

FARMACOCINETICA
Absorción:
El Cilostazol es ampliamente absorbido luego de su administración oral. Alimentos ricos en grasas incrementan su absorción en un 90% la C_{max} y 25% el AUC.
Distribución:
El Cilostazol se fija a las proteínas plasmáticas en un 95-98 %, mayoritariamente a la albúmina. El metabolito deshidro y el metabolito 4'-trans-hidroxi se fijan a las proteínas un 97,4 y un 66 % respectivamente.
Tras la administración de múltiples dosis de 100 mg de Cilostazol dos veces al día a pacientes con vasculopatía periférica, el estado de equilibrio se alcanzó al cabo de 4 días.
Metabolismo y Excreción:
El Cilostazol se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450. Las principales isoenzimas implicadas son la CYP3A4, en menor medida CYP2C19 y, todavía en menor medida, CYP1A2. Existen dos metabolitos activos, el deshidro-cilostazol y el 4´-trans-hidroxi cilostazol, ambos con vida media similar.
La farmacocinética es proporcional a la dosis. La vida media de eliminación, tanto de Cilostazol como de sus metabolitos activos es de 10,5 horas. El deshidro-cilostazol es 4 a 7 veces mas activo y el 4´-trans-hidroxi cilostazol posee 1/5 de la actividad del Cilostazol, respectivamente.
El AUC del deshidro-cilostazol y del 4´-trans-hidroxi cilostazol es 41% y 12% respectivamente
La principal vía de eliminación de los metabolitos es la urinaria (74 %), mientras que el resto se excreta a través de las heces. No se detecta Cilostazol inalterado en la orina.
No existe evidencia de que el Cilostazol induzca las enzimas microsomales hepáticas.

Poblaciones especiales:
La farmacocinética del Cilostazol y sus metabolitos no es afectada por la edad o el sexo en individuos sanos con edades de entre 50 y 80 años.
En pacientes con insuficiencia renal grave, la fracción libre de Cilostazol fue 27% más alta y tanto C_{max} como AUC fueron 29% y 39% más bajos respectivamente que en individuos con función renal normal. La Cmax y el AUC del metabolito dehidro fueron 41% y 47% más bajos respectivamente en los sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con los sujetos con función renal normal. La C_{max} y el AUC de 4'-trans-hidroxi Cilostazol fueron 173% y 209% mayores en sujetos con insuficiencia renal grave.
No se debe administrar el fármaco a pacientes con un clearance de creatinina < 25 ml/min (ver Contraindicaciones).
No existe información acerca de la administración de Cilostazol a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, pero debido a su amplio metabolismo hepático, no deberá administrarse a estos pacientes. (ver Contraindicaciones).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Dosis recomendada:
100mg dos veces al día, 30 minutos antes del desayuno y la cena.
Se ha demostrado que la administración de Cilostazol con las comidas, incrementa su concentración plasmática máxima (C_{max}), lo que podría estar asociado con un incremento de la frecuencia de reacciones adversas.
Se debe evaluar al paciente luego de los 3 meses de tratamiento, e interrumpirlo en el caso de que no hayan mejorado los síntomas.
Para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, se deben continuar con las modificaciones en el estilo de vida, (como por ejemplo abandono del tabaquismo y actividad física) y farmacológicas (como por ejemplo reducción de lípidos y tratamiento antiplaquetario). El Cilostazol no es un sustituto de dichos tratamientos.

Poblaciones especiales:
- Pacientes que estén bajo tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 (algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa) o inhibidores potentes del CYP2C19 (omeprazol): se recomienda reducir la dosis de Cilostazol a 50mg dos veces al día. (ver Precauciones-Interacciones).
- Uso en geriatría: no hay ningún requisito especial para la dosificación de este grupo etáreo.
- Uso en pediatría: la seguridad y eficacia del Cilostazol en niños no ha sido establecida.
- Uso en insuficiencia renal: no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con clearance de creatinina >25ml/min. El Cilostazol esta contraindicado en pacientes con clearance de creatinina ≤ 25ml/min. (ver Contraindicaciones).
- Uso en insuficiencia hepática: no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con daño hepático leve. El Cilostazol esta contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. (ver Contraindicaciones).

CONTRAINDICACIONES
-Hipersensibilidad al Cilostazol o a algún otro componente de la fórmula.
-Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <25ml/min.)
-Insuficiencia hepática moderada o severa
-Insuficiencia cardíaca congestiva.
-Embarazo.
-Predisposición conocida a sufrir hemorragias (p.ej. ulcera péptica activa, ACV hemorrágico reciente (últimos 6 meses), retinopatía diabética proliferativa, hipertensión inadecuadamente controlada.).
-Antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, extrasístoles ventriculares multifocales, sean o no adecuadamente tratados, prolongación del intervalo QT.
-Antecedentes de taquiarritmia severa.
-Tratamiento concomitante con dos o más agentes antiplaquetarios o anticoagulantes (p.ej: acido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban o apixaban).
-Angina de pecho inestable, infarto de miocardio reciente (últimos 6 meses), intervención coronaria reciente (últimos 6 meses).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
La conveniencia del tratamiento con Cilostazol se debe considerar detenidamente en comparación con otros tratamientos alternativos, como la revascularización.
Debido a su mecanismo de acción, puede producir taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia y/o hipotensión. El incremento en la frecuencia cardíaca asociado al Cilostazol es de aproximadamente 5 a 7 lpm, y en pacientes de riesgo esto podría inducir angina de pecho.
Quienes podrían tener mayor riesgo de sufrir efectos adversos cardíacos graves como consecuencia de un aumento de la frecuencia cardíaca, por ejemplo enfermedad coronaria estable, deben ser estrechamente controlados.
Se debe indicar al paciente que debe comunicar a su medico cualquier episodio hemorrágico, o aparición de moretones con el mas mínimo golpe. Si se produjera una hemorragia retiniana, se deberá interrumpir el tratamiento.
En caso de una cirugía programada, y que no sea necesario el efecto antiplaquetario, se debe interrumpir el tratamiento 5 días antes de la misma.
Se han reportado casos raros o muy raros de alteraciones hematológicas, incluidas trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. (ver Reacciones Adversas) . La mayoría se recuperaron al interrumpir el tratamiento. Sin embargo, algunos casos de pancitopenia y anemia aplásica tuvieron desenlaces fatales.
Se debe indicar a los pacientes que deben comunicar a su médico cualquier indicio que sugiera los primeros signos de una discrasia sanguínea, como fiebre y dolor de garganta. Deberá realizarse un hemograma completo, e interrumpir inmediatamente el tratamiento con Cilostazol, en caso de que existan indicios clínicos o de laboratorio de anomalías hematológicas.
Se recomienda precaución si se administra Cilostazol concomitantemente con cualquier otro fármaco que pueda disminuir la presión arterial, ya que existe la posibilidad de que se produzca un efecto aditivo con taquicardia refleja. (ver Reacciones Adversas).
Se recomienda precaución si se administra Cilostazol concomitantemente con cualquier otro fármaco que inhiba la agregación plaquetaria (ver Contraindicaciones- Reacciones Adversas).

Embarazo:
No se dispone de datos adecuados sobre la administración de Cilostazol a mujeres embarazadas.
Estudios en animales han demostrado disminución de peso de las crías al nacer e incremento de malformaciones externas, viscerales y óseas.
Se desconoce el riesgo potencial para los humanos, por lo que su uso en el embarazo esta contraindicado. (ver Contraindicaciones).

Lactancia:
Estudios en animales han determinado el pasaje de Cilostazol a la leche materna por lo que no deberá ser administrado durante la lactancia. Si el médico considera necesaria su utilización, suspenderá la lactancia.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias:
El Cilostazol puede causar mareos, por lo que debe advertirse precaución en caso de conducir u operar maquinarias.

Interacciones:
Inhibidores de la agregación plaquetaria:
El Cilostazol es un inhibidor de la PDE III con actividad antiplaquetaria. En un estudio clínico en el que participaron sujetos sanos, la administración de 150 mg de Cilostazol dos veces al día durante cinco días no dio como resultado una prolongación del tiempo de sangría.
Acido acetilsalicílico (AAS):
La coadministración de Cilostazol y ácido acetilsalicílico durante 4 días incrementó 23- 25% la inhibición de la agregación plaquetaria ex vivo inducida por ADP en comparación con la administración de AAS solo.
No se observaron tendencias evidentes de incremento en los efectos adversos hemorrágicos en pacientes que recibieron Cilostazol y AAS en comparación con quienes recibieron placebo o dosis equivalentes de AAS.

Clopidogrel y otros fármacos antiplaquetarios:
La administración concomitante de Cilostazol y clopidogrel en un estudio clínico controlado, no afectó al recuento plaquetario, al tiempo de protrombina (TP) ni al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Todos los sujetos sanos del estudio presentaron una prolongación del tiempo de sangría al recibir solo clopidogrel y la administración concomitante de Cilostazol no produjo un efecto adicional relevante. Se recomienda precaución y monitoreo del tiempo de sangría cuando se administre Cilostazol conjuntamente con otro inhibidor de la agregación plaquetaria. La administración de Cilostazol a pacientes bajo tratamiento con dos o mas fármacos antiplaquetarios/ anticoagulantes esta contraindicada. (ver Contraindicaciones).
Anticoagulantes orales:
En un estudio clínico a dosis única, no se observaron inhibición del metabolismo de la warfarina ni efectos sobre los parámetros de coagulación (TP, TPPa, tiempo de sangría). Sin embargo se recomienda precaución y monitoreo del tiempo de sangría cuando se administre Cilostazol conjuntamente con un anticoagulante oral.
Esta contraindicado el tratamiento con Cilostazol en pacientes que reciben 2 ó más farmacos antiplaquetarios/ anticoagulantes. (ver Contraindicaciones)
Inhibidores de las enzimas del Citocromo P450:
El Cilostazol es metabolizado por la CYP3A4, la CYP2C19 y en menor medida la CYP1A2.
El metabolito deshidro, formado a través de la CYP3A4 es 4-7 veces mas activo como inhibidor de la agregacion plaquetaria que el Cilostazol. El metabolito 4`- trans-hidroxi, formado a través de la CYP2C19 posee la quinta parte de la potencia del Cilostazol.
Fármacos que inhiban la CYP3A4 (p.ej. algunos macrólidos, antifúngicos azolicos, inhibidores de la proteasa) o la CYP2C19 (p.ej: inhibidores de la bomba de protones), aumentan la actividad farmacológica total y podrían incrementar los efectos adversos. En consecuencia, pacientes bajo tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 o CYP2C19 deberán reducir la dosis de Cilostazol a 50mg dos veces al día (ver Posología y Modo de Administración).
La administración de Cilostazol con eritromicina (un inhibidor del CYP3A4) supuso un aumento del AUC del Cilostazol de un 72 %, acompañado por un aumento del AUC del 6 % del metabolito deshidro y un aumento del AUC del 119 % del metabolito 4`-trans-hidroxi. Basándose en el AUC, la actividad farmacológica global del Cilostazol aumenta un 34 % cuando se coadministra con eritromicina. Sobre la base de estos datos, la dosis recomendada del Cilostazol es de 50 mg dos veces al día en presencia de eritromicina y fármacos similares (p. ej., claritromicina).
La coadministración de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4) con Cilostazol supuso un aumento del AUC del cilostazol del 117 %, acompañado por una reducción del AUC del 15 % del metabolito deshidro y de un incremento del 87 % en el AUC del metabolito 4`-trans-hidroxi. Basándose en el AUC, la actividad farmacológica global del Cilostazol aumenta un 35 % cuando se coadministra con ketoconazol. Sobre la base de estos datos, la dosis recomendada del Cilostazol es de 50 mg dos veces al día en presencia de ketoconazol y fármacos similares (p. ej., itraconazol).
La administración de Cilostazol con diltiazem (un inhibidor débil del CYP3A4) supuso un aumento del AUC del Cilostazol de un 44 %, acompañado por un incremento del AUC del 4 % del metabolito deshidro y un incremento del AUC de un 43% del metabolito 4´-trans-hidroxi. Basándose en el AUC, la actividad farmacológica global del Cilostazol aumenta un 19 % cuando se coadministra con diltiazem. Sobre la base de estos datos, no es necesario ajustar la dosis.
La administración de una dosis única de 100 mg de Cilostazol con 240 ml de jugo de pomelo (un inhibidor del CYP3A4 intestinal) no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del Cilostazol. Sobre la base de estos datos, no es necesario un ajuste de la dosis. A cantidades más elevadas de jugo de pomelo es posible que se produzca un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del Cilostazol.
La administración de Cilostazol con omeprazol (inhibidor del CYP2C19) aumentó el AUC del Cilostazol en un 22 %, acompañado por un aumento del 68 % en el AUC del metabolito deshidro y de una reducción del 36 % en el AUC del metabolito 4`-trans-hidroxi. Basándose en el AUC, la actividad farmacológica global aumenta en un 47 % cuando se coadministra con omeprazol. Sobre la base de estos datos, la dosis recomendada de Cilostazol es de 50 mg dos veces al día en presencia de omeprazol.
Sustratos de las enzimas del Citocromo P450:
El Cilostazol aumenta el AUC de lovastatina y de su acido β-hidroxilado en un 70%. Se recomienda precaución cuando se coadministre Cilostazol con estatinas metabolizadas por la CYP3A4 (simvastatina, atorvastatina, lovastatina) o con sustratos que poseen un estrecho indice terapeutico (p.ej pimozida, derivados del cornezuelo).
Inductores de las enzimas del Citocromo P450:
No ha sido evaluado el efecto de los inductores de las CYP3A4 y CYP2C19 (como carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipérico) sobre la farmacocinética del Cilostazol. Debido a que podrían alterar el efecto antiplaquetario, se debe monitorear detenidamente a los pacientes que reciban esta medicación.
En los estudios clínicos, el tabaquismo (que induce el CYP1A2) redujo las concentraciones plasmáticas de Cilostazol en un 18 %.
Otras interacciones potenciales:
Se recomienda precaución cuando se coadministre Cilostazol con cualquier otro fármaco capaz de disminuir la presión arterial, ya que existe la posibilidad de que se produzca un efecto hipotensor aditivo con taquicardia refleja.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas mas frecuentes, observadas durante los estudios clínicos controlados fueron cefalea (>30%), diarrea y heces anormales (>15%). Estas reacciones fueron por lo general de intensidad entre leve y moderada, y en ocasiones se aliviaron al reducir la dosis.
En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y en el periodo posterior a la comercialización.
Se enumeran en orden de frecuencia descendente usando las siguientes definiciones:
Muy frecuentes: (≥1/10)
Frecuentes: (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a <1/100)
Raras: (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras: (<1/10.000)
Desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Las frecuencias de las reacciones observadas en el periodo posterior a la comercialización se consideran desconocidas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente Poco frecuente Rara Desconocida	Equimosis Anemia Prolongación del tiempo de sangría Tromocitemia Tendencia a sufrir hemorragias, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, anemia aplasica.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y nutrición	Frecuente Poco frecuente	Edema (periférico, facial), anorexia Hiperglucemia, diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Desconocida	Cefaleas Mareos Insomnio, sueños anormales Paresia, hipoestesia
Trastornos oculares	Desconocida	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Desconocida	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Frecuente Poco frecuente	Palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasistoles ventriculares. Infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, sincope.
Trastornos vasculares	Poco frecuente Desconocida	Hemorragia ocular, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia inespecífica, hipotensión ortostática. Sofocos, hipertensión, hipotensión, hemorragia cerebral, hemorragia pulmonar, hemorragia muscular, hemorragia del tracto respiratorio, hemorragia subcutánea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente Poco frecuente Desconocida	Rinitis, faringitis Disnea, neumonía, tos Neumonía intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente Frecuente Poco frecuente	Diarrea, heces anormales Náuseas y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal Gastritis
Trastornos hepatobiliares	Desconocida	Hepatitis, anomalías de la función hepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente Desconocida	Exantema, prurito Eccema, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Rara Desconocida	Insuficiencia renal, deficiencia renal Hematuria, polaquiuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente Poco frecuente Desconocida	Dolor torácico, astenia Escalofríos, malestar general Fiebre, dolor
Otros	Desconocida	Aumento en los niveles sanguíneos de ácido úrico, urea, creatinina

Se observo aumento de la frecuencia cardíaca y edema periférico al combinar Cilostazol con otros vasodilatadores que provocan taquicardia refleja (p.ej: antagonistas del calcio dihidropiridínicos).
La única reacción adversa que provocó el abandono del tratamiento en más del 3% de los pacientes fue la cefalea. Otras causas de abandono (1.1%) fueron palpitaciones y diarrea.
El Cilostazol por sí solo puede conllevar un mayor riesgo de hemorragia, que aumenta si se administran otros fármacos con un potencial similar.
El riesgo de hemorragia intraocular puede ser mayor en pacientes diabéticos.
En mayores de 70 años se ha observado un aumento en la frecuencia de diarreas y palpitaciones.

SOBREDOSIFICACION
La información disponible acerca de la sobredosis aguda de Cilostazol en humanos es limitada. Los signos y síntomas previstos corresponderían a una exacerbación de su acción farmacológica, como cefalea severa, diarrea, taquicardia y arritmias.
Se debe mantener al paciente bajo observación y proporcionarle tratamientos paliativos. El vaciamiento gástrico puede realizarse mediante la inducción del vómito o lavado gástrico, según corresponda.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01)4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777
Hospital Fernández: (01) 4801-7767
Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN
CILOSPAW/CILOSTAZOL 50 y 100mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos.

Conservar a temperatura ambiente (15 a 30°C) y en su envase original.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión: Abril 2018
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº: 58.690
Dirección Técnica: Marcelo Rizzo – Farmacéutico

ROSPAW
Santos Dumont 4744 – Ciudad de Buenos Aires
Elaborado en: Juan Agustín García 5420 - Ciudad de Buenos Aires

1204600-3-0121