FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Acetival 100 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 100 mg de cilostazol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos blancos, redondos y ranurados en una cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Acetival está indicado para la mejora de la distancia máxima recorrida y distancia recorrida sin dolor que pueden cubrir los pacientes con claudicación intermitente, que no sufren dolor en reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (arteriopatía periférica de Fontaine en estadio II). Acetival está indicado para el tratamiento de segunda línea, en pacientes en los que las modificaciones del estilo de vida (incluídos abandono del tabaquismo y programas de ejercicio supervisados) y otras intervenciones apropiadas no han sido suficientes para mejorar los síntomas de claudicación intermitente.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis recomendada de cilostazol es 100 mg dos veces al día. Debe tomar el cilostazol 30 minutos antes del desayuno y de la cena. Se ha demostrado que la administración de cilostazol con las comidas aumenta las concentraciones plasmáticas máximas *($C_{máx}$)* de cilostazol, lo que podría estar asociado con un incremento de la frecuencia de las reacciones adversas.

Cilostazol se debe iniciar por médicos con experiencia en el manejo de la claudicación intermitente (ver también sección 4.4).

El médico debe volver a evaluar al paciente después de 3 meses de tratamiento con el objeto de interrumpir el tratamiento con cilostazol si se observa un efecto inadecuado o no se han mejorado los síntomas.

Para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares, los pacientes que estén en tratamiento con cilostazol deben continuar con las modificaciones en su estilo de vida (abandono del tabaquismo y ejercicio), así como con sus intervenciones farmacológicas (como por ej., reducción de lípidos y tratamiento antiplaquetario). Cilostazol no es un sustituto de dichos tratamientos.

Se recomienda la reducción de la dosis a 50 mg dos veces al día en pacientes que estén en tratamiento con medicamentos inhibidores potentes del CYP3A4, por ejemplo, algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa, o medicamentos inhibidores potentes del CYP2C19, por ejemplo omeprazol (ver secciones 4.4 y 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes de edad avanzada
No hay ningún requisito especial de la dosis para pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica
Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia en la población pediátrica.

Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina > 25 ml/min. El cilostazol está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina = 25 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con hepatopatía leve. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Dado que el cilostazol es ampliamente metabolizado por las enzimas hepáticas, está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al cilostazol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave: aclaramiento de la creatinina = 25 ml/min
- Insuficiencia hepática moderada o grave
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Embarazo
- Pacientes con predisposición conocida a sufrir hemorragias (ej., úlcera péptica activa, apoplejía hemorrágica reciente [seis últimos meses], retinopatía diabética proliferativa, hipertensión inadecuadamente controlada)
- Pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectópicos ventriculares multifocales, estén o non adecuadamente tratados, y pacientes con prolongación del intervalo QTc.
- Pacientes con antecedentes de taquiarritmia grave.
- Pacientes tratados de forma concomitante con dos o más agentes antiplaquetarios o anticoagulantes (por ej., ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatrán, rivaroxabán o apixabán)

Pacientes con angina de pecho inestable, infarto de miocardio en el transcurso de los últimos 6 meses, o una intervención coronaria en los últimos 6 meses.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La idoneidad del tratamiento con cilostazol se debe considerar detenidamente en comparación con otras opciones de tratamiento, como la revascularización.

Sobre la base de su mecanismo de acción, cilostazol puede inducir taquicardia, palpitación, taquiarritmia y/o hipotensión. El incremento en la frecuencia cardíaca asociada al cilostazol es de aproximadamente 5 a 7 lpm; consecuentemente, en pacientes de riesgo esto podría inducir angina de pecho.

Los pacientes que podrían tener un mayor riesgo de sufrir acontecimientos adversos cardíacos graves como consecuencia de un aumento de la frecuencia cardíaca, por ej., los pacientes con enfermedad coronaria estable, se deben monitorizar estrechamente durante el tratamiento con cilostazol. Está contraindicado el uso de cilostazol en pacientes con angina de pecho inestable, o infarto de miocardio/intervención coronaria en el transcurso de los últimos 6 meses, o antecedentes clínicos de taquiarritmias graves (ver sección 4.3).

Se debe tener precaución cuando se prescriba cilostazol a pacientes con ectopia auricular o ventricular y a pacientes con fibrilación auricular.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe indicar a los pacientes que tienen que comunicar cualquier episodio hemorrágico o de la aparición de moratones con el más mínimo golpe durante el tratamiento. Se debe interrumpir la administración de cilostazol en el caso de que se produzca hemorragia retiniana. Consúltense las secciones 4.3 y 4.5 para obtener información adicional acerca de los riesgos de hemorragia.

Debido al efecto inhibidor de la agregación plaquetaria del cilostazol, es posible que se produzca un mayor riesgo de hemorragia al combinarse con la cirugía (incluidas medidas invasivas menores como la extracción de dientes). En caso de que un paciente deba someterse a una cirugía programada y que no sea necesario el efecto antiplaquetario, se debe interrumpir la administración del cilostazol 5 días antes de la intervención.

Se han observado casos raros o muy raros de anomalías hematológicas, incluidas trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes se recuperan al interrumpir el tratamiento con cilostazol. Sin embargo, algunos casos de pancitopenia y de anemia aplásica produjeron la muerte de los pacientes.

Además de notificar las hemorragias y los moratones con el más mínimo golpe, también se debe advertir a los pacientes para que notifiquen inmediatamente de cualquier otro indicio que pudiera sugerir los primeros signos de una discrasia sanguínea, como fiebre y dolor de garganta. Se debe realizar un hemograma completo en caso de que sospeche una infección o de que haya cualquier otro indicio clínico de discrasia sanguínea. Se debe interrumpir inmediatamente la administración del cilostazol si existen indicios clínicos o analíticos de anomalías hematológicas.

En caso de pacientes que recibieron inhibidores potentes del CYP3A4 o del CYP2C19, se mostró que aumentaban los niveles plasmáticos de cilostazol. En estos casos, se recomienda administrar una dosis de cilostazol de 50 mg dos veces al día (ver sección 4.5 para obtener información adicional).
Se necesita precaución cuando se coadministre cilostazol con cualquier otro fármaco capaz de disminuir la tensión arterial, puesto que existe la posibilidad de que se produzca un efecto hipotensor aditivo con taquicardia refleja. Ver también sección 4.8.

Se debe tener precaución cuando se coadministre cilostazol con cualquier otro fármaco que inhiba la agregación plaquetaria. Ver secciones 4.3 y 4.5.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la agregación plaquetaria
Cilostazol es un inhibidor de PDE III con actividad antiagregante plaquetaria. En un estudio clínico en el que participaron sujetos sanos, la administración de 150 mg dos veces al día de cilostazol durante cinco días no dio como resultado una prolongación del tiempo de hemorragia.

Ácido acetilsalicílico (AAS)
La coadministración durante poco tiempo (=4 días) de AAS y cilostazol sugirió un incremento del 23-25% en la inhibición de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por el difosfato de adenosina en comparación con la administración solo del AAS.

No se observaron tendencias evidentes hacia un incremento de la frecuencia de los efectos adversos hemorrágicos en pacientes que recibieron el cilostazol y el AAS en comparación con pacientes que recibieron el placebo y dosis equivalentes de AAS.

Clopidogrel y otros fármacos antiplaquetarios
La administración concomitante de cilostazol y clopidogrel no tuvo ningún efecto al recuento plaquetario, al tiempo de protrombina (TP) ni al tiempo de tromboplastia parcial activada TTPa). Todos los sujetos sanos del estudio presentaron una prolongación del tiempo de hemorragia al recibir solo clopidogrel y la administración concomitante del cilostazol no conllevó un efecto adicional relevante en la duración de la hemorragia. Se recomienda precaución cuando se coadministre cilostazol con cualquier fármaco que inhiba la agregación plaquetaria. Se debe considerar la monitorización de los tiempos de hemorragia a intervalos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Está contraindicado el tratamiento con cilostazol en pacientes en tratamiento con dos o más fármacos antiplaquetarios/anticoagulantes adicionales (ver sección 4.3).

En el ensayo CASTLE, se observó una mayor tasa de hemorragias con el uso concomitante de clopidogrel, AAS y cilostazol.

Anticoagulantes orales como warfarina
En un estudio clínico a dosis única, no se observaron la inhibición del metabolismo de la warfarina ni un efecto en los parámetros de coagulación (TP, TTPa, tiempo de hemorragia). Sin embargo, se recomienda precaución en pacientes que reciben cilostazol y algún fármaco anticoagulante y la monitorización continua para reducir la posibilidad de hemorragia.

Está contraindicado el tratamiento con cilostazol en pacientes que reciban dos o más fármacos antiplaquetarios/anticoagulantes adicionales (ver sección 4.3).

Inhibidores de enzimas de citocromo P-450 (CYP)
Las enzimas del CYP (especialmente del CYP3A4 y del CYP2C19 y, en menor medida, del CYP1A2) metabolizan exhaustivamente el cilostazol. Parece ser que el metabolito deshidro, que es 4-7 veces más potente que el cilostazol a la hora de inhibir la agregación plaquetaria, se forma principalmente a través del CYP3A4. Parece ser que el metabolito 4´-trans-hidroxi, que tiene una quinta parte de la potencia del cilostazol, se forma principalmente a través del CYP2C19. Por consiguiente, los fármacos que inhiben el CYP3A4 (por ej., algunos macrólidos, los antifúngicos azólicos y los inhibidores de la proteasa) o el CYP2C19 (como los inhibidores de la bomba de protones —IBP—) aumentan la actividad farmacológica total y podrían tener el potencial de incrementar los efectos indeseados del cilostazol. En consecuencia, en pacientes que estén tomando concomitantemente inhibidores potentes del CYP3A4 o del CYP2C19 la dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

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 ningún ajuste de la dosis.

La administración de una dosis única de 100 mg de cilostazol con 240 ml de zumo de pomelo (un inhibidor del CYP3A4 intestinal) no tuvo un efecto notable en la farmacocinética del cilostazol. Sobre la base de estos datos, no es necesario ningún ajuste de la dosis. A cantidades más elevadas de zumo de pomelo todavía es posible que se produzca un efecto clínicamente relevante en el cilostazol.

La administración de cilostazol con omeprazol (un 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 del cilostazol es de 50 mg dos veces al día en presencia de omeprazol.

Sustratos de enzimas del citocromo P-450
Se ha demostrado que el cilostazol aumenta el AUC de lovastatina (sustrato sensible al CYP3A4) y de su ácido ß-hidroxilado en un 70 %. Se recomienda precaución cuando se coadministre cilostazol con sustratos con un estrecho índice terapéutico (por ej., cisaprida, halofantrina, pimocida, derivados del cornezuelo). Se recomienda precaución en caso de que se coadministre con estatinas metabolizadas por el CYP3A4, por ejemplo simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

Inductores de la enzima del citocromo P-450
No se ha evaluado el efecto de los inductores del CYP3A4 y del CYP2C19 (como carbamazepina, fenitoína, rifampicina y el hipérico) sobre la farmacocinética del cilostazol. Teóricamente, se podría alterar el efecto antiplaquetario, por lo que se debe monitorizar detenidamente la coadministración de cilostazol con inductores del CYP3A4 y del CYP2C19.

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 el cilostazol con cualquier otro fármaco capaz de disminuir la tensión arterial, puesto que existe la posibilidad de que se produzca un efecto hipotensor aditivo con taquicardia refleja.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se dispone de datos adecuados sobre la administración de cilostazol a mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Acetival no se debe administrar durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia
En estudios en animales se ha observado la transferencia de cilostazol a la leche materna. Se desconoce si cilostazol se excreta en la leche materna. Debido al potencial efecto nocivo sobre el lactante alimentado por una madre que esté recibiendo el tratamiento, no se recomienda la administración de Acetival durante la lactancia.

Fertilidad
Cilostazol redujo reversiblemente la fertilidad de los ratones hembra, pero no en otras especies animales (ver sección 5.3) Se desconoce su importancia clínica.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cilostazol puede causar mareos y se debe advertir precaución a los pacientes a la hora de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en estudios clínicos fueron cefalea (en > 30%), diarrea y heces anómalas (> 15% en cada caso). Estas reacciones fueron por lo general de intensidad 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La frecuencias se corresponden con:

Muy frecuente (≥ 1/10)
Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuente (≥ 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 (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente Poco frecuente Raras No conocida	Equimosis Anemia Aumento del tiempo de hemorragia, trombocitemia Tendencia a hemorragias, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la 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 No conocida	Dolor de cabeza Mareo Insomnio, sueños anómalos Paresia, hipoestesia
Trastornos oculares	No conocida	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Frecuente Poco frecuente	Palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares Infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope
Trastornos vasculares	Poco frecuente No conocida	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 No conocida	Rinitis, faringitis Disnea, neumonía, tos Neumonía intersticial

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente Frecuente Poco frecuente	Diarrea, heces anómalas 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 No conocida	Exantema, prurito Eccema, erupciones cutáneas, síndrome Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, urticaria
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Raro No conocida	Insuficiencia renal, deficiencia renal Hematuria, polaquiuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente Poco frecuente No conocida	Dolor torácico, astenia Escalofríos, malestar general Pirexia, dolor
Exploraciones complementarias	No conocida	Incremento en los niveles de ácido úrico, incremento de urea en sangre, incremento de creatinina en sangre

Se observó un aumento en la frecuencia cardiaca y del edema periférico al combinar cilostazol con otros vasodilatadores que provocan taquicardia refleja (por ej., antagonistas del calcio dihidropiridínicos).

El único acontecimiento adverso que supuso el abandono del tratamiento en = 3 % de los pacientes tratados con cilostazol fue la cefalea. Otras causas frecuentes de abandono fueron palpitación y diarrea (ambas en un 1,1%).

El cilostazol por sí solo puede conllevar un mayor riesgo de hemorragia y este riesgo se puede potenciar con la administración de otros fármacos con un potencial similar.

El riesgo de hemorragia intraocular puede ser mayor en pacientes con diabetes.

En pacientes mayores de 70 años se ha observado un aumento de la frecuencia de la diarrea y de las palpitaciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano : www.notificaRAM.es .

4.9. Sobredosis

La información disponible acerca de la sobredosis aguda en humanos es limitada. Los signos y síntomas previstos son dolor de cabeza agudo, diarrea, taquicardia y posiblemente arritmias cardiacas.

Se debe mantener a los pacientes bajo observación y proporcionarles tratamientos paliativos. Se debe vaciar el estómago mediante la inducción del vómito o un lavado gástrico, según corresponda.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina. Código ATC: B01AC23

A partir de los datos generados en nueve estudios controlados con placebo (en los cuales 1634 pacientes se expusieron al cilostazol), se demostró que el cilostazol mejora la capacidad para realizar actividad física de acuerdo con los cambios en la distancia de claudicación absoluta (ACD o distancia máxima recorrida) y la distancia de claudicación inicial (ICD o distancia recorrida sin dolor) durante la prueba en la cinta sin fin. Al cabo de 24 semanas de tratamiento con dos dosis diarias de 100 mg de cilostazol, se observó un aumento en la ACD media de entre 60,4 y 129,1 metros, mientras que la ICD media aumentó de 47,3 a93,6 metros.

Un metaanálisis basado en las diferencias medias ponderadas de los nueve estudios indicó que hubo una mejora global absoluta de 42 m en la distancia máxima recorrida (ACD) para cilostazol 100 mg frente a la mejora observada en los pacientes que recibieron un placebo. Esto representa una mejora relativa del 100% respecto al placebo. Este efecto resultó menor en pacientes diabéticos que en los no diabéticos.

Los estudios en animales han mostrado que el cilostazol tiene efectos vasodilatadores, algo que también han demostrado pequeños estudios en humanos en los que se midió el flujo sanguíneo del tobillo mediante pletismografía con extensómetro. Cilostazol también 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.

Estudios en animales y humanos (*in vivo* y *ex vivo*) han mostrado que el cilostazol provoca la inhibición reversible de la agregación plaquetaria. La inhibición es eficaz contra una serie de agregantes (incluidos la fuerza de cizallamiento, el ácido araquidónico, el colágeno, el difosfato de adenosina y la adrenalina); en los humanos, la inhibición dura hasta 12 horas y, al cesar la administración del cilostazol, la recuperación de la agregación se produce en un plazo de 48-96 horas, sin una hiperagregabilidad de rebote. Se han estudiado los efectos sobre los lípidos plasmáticos circulantes en pacientes que recibieron Cilostazol 100 mg. Transcurridas 12 semanas, en comparación con el placebo, la administración de 100 mg dos veces al día de cilostazol produjo una reducción de los triglicéridos de 0,33 mmol/l (15 %) y un aumento del colesterol unido a lipotroteínas de alta densidad de 0,10 mmol/l (10 %).

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de Fase IV para evaluar los efectos a largo plazo del cilostazol, centrándose en la mortalidad y la seguridad. En total se ha tratado con cilostazol o placebo a 1439 pacientes con claudicación intermitente y sin insuficiencia cardíaca durante hasta tres años. Con respecto a la mortalidad, la tasa de acontecimientos observados en la curva de Kaplan-Meier a los 36 meses en el caso de las muertes con el fármaco del estudio con una mediana de tiempo con el fármaco del estudio de 18 meses fue del 5,6 % (IC del 95 % del 2,8 al 8,4 %) con el cilostazol y del 6,8 % (IC del 95 % del 1,9 al 11,5 %) con el placebo. El tratamiento a largo plazo con cilostazol no planteó problemas de seguridad.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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.
La C máx del cilostazol y sus metabolitos circulantes primarios aumenta menos proporcionalmente con respecto al aumento de la dosis. Sin embargo, el AUC del cilostazol y sus metabolitos aumenta de forma casi proporcional con respecto a la dosis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La semivida de eliminación aparente del cilostazol es de 10,5 horas. Existen dos metabolitos principales, un deshidro-cilostazol y un 4´-trans-hidroxi cilostazol, ambos con semividas aparentes similares. El metabolito deshidro es 4-7 veces tan activo como antiagregante plaquetario como el compuesto original, mientras que el metabolito 4´-trans-hidroxi es una quinta parte tan activo. Las concentraciones plasmáticas (medidas a partir del AUC) de los metabolitos deshidro y 4´-trans-hidroxi son el ~41 % y el ~12 % de las concentraciones de cilostazol.

El cilostazol se elimina fundamentalmente a través del metabolismo y la posterior excreción urinaria de los metabolitos. Las principales isoenzimas implicadas en su metabolismo son el citocromo P-450 CYP3A4, en menor medida CYP2C19 y, todavía en menor medida, CYP1A2.

La principal vía de eliminación es la urinaria (74 %), mientras que el resto se excreta a través de las heces. Ninguna cantidad medible de cilostazol inalterado se excreta a través de la orina y menos del 2 % de la dosis se excreta como metabolito deshidro-cilostazol. Aproximadamente el 30 % de la dosis se excreta a través de la orina como metabolito 4'-trans-hidroxi. El resto se excreta como metabolitos y ninguno de ellos supera el 5 % del total excretado.

El cilostazol se fija a las proteínas 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.

No existen pruebas de que el cilostazol induzca las enzimas microsomales hepáticas.

La farmacocinética del cilostazol y sus metabolitos no se vieron significativamente afectados por la edad o el sexo en los sujetos sanos con edades entre 50 y 80 años.

En los sujetos con insuficiencia renal grave, la fracción libre de cilostazol fue un 27 % superior y tanto la Cmáxcomo el AUC fueron un 29 y un 39 % inferiores respectivamente a la de los sujetos con una función renal normal. La Cmáxy el AUC del metabolito deshidro fueron un 41 y un 47% inferiores respectivamente en los sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con los sujetos con una función renal normal. La Cmáxy el AUC del cilostazol 4'-trans-hidroxi fueron un 173 y un 209 % mayores en los sujetos con insuficiencia renal grave. No se debe administrar el fármaco a pacientes con un aclaramiento de la creatinina < 25 ml/min (ver sección 4.3).

No hay datos de pacientes con insuficiencia renal entre moderada y grave y, dado que el cilostazol es ampliamente metabolizado por las enzimas hepáticas, no se debe utilizar el fármaco en dichos pacientes (ver sección 4.3).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El cilostazol y varios de sus metabolitos son inhibidores de la fosfodiesterasa III que suprimen la degradación cíclica del AMP, que conlleva un incremento del AMPc en diversos tejidos, incluidos las plaquetas y los vasos sanguíneos. Al igual que sucede con otros fármacos inótropos positivos y vasodilatadores, cilostazol produjo lesiones cardiovasculares en perros. Dichas lesiones no se observaron en ratas ni en monos y se consideran específica de esa especie. La investigación del QTc en perros y monos no mostró ninguna prolongación tras la administración de cilostazol o de sus metabolitos.

Los estudios de mutagenicidad fueron negativos en la mutación genética de las bacterias, en la reparación del ADN de las bacterias, en la mutación genética de las células mamarias y en las aberraciones cromosómicas de la médula ósea en ratones *in vivo*. En las pruebas *in vitro* con células ováricas de hámster chino, cilostazol produjo un incremento débil pero significativo de la frecuencia de aberración cromosómica. No se observaron resultados neoplásicos infrecuentes en los estudios de carcinogénesis durante dos años en ratas con dosis orales (alimenticias) de hasta 500 mg/kg/día y en ratones con dosis de hasta 1000 mg/kg/día.

Cuando la administración se produjo en ratas gestantes, se redujo el peso del feto. Además, se detectó un aumento del número de fetos con anomalías externas, viscerales y óseas con niveles posológicos elevados.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Con niveles posológicos más bajos, se observaron retrasos en la osificación. La exposición en la última fase de la gestación supuso un incremento en la frecuencia de la mortinatalidad y un menor peso de las crías. Se observó una mayor frecuencia del retraso de la osificación del esternón en conejos.

Cilostazol inhibió la maduración *in vitro* de los ovocitos murinos y, en los ratones hembra, provocó una reducción reversible de la fertilidad. No se observó ningún efecto en la fertilidad de las ratas ni en los primates no humanos. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz
Celulosa microcristalina
Carmelosa cálcica
Hipromelosa
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja que contienen 56 o 60 comprimidos así como envase para hospitales con 70 (5 x 14) comprimidos acondicionados en blísters de PVC/aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atika Pharma, S.L.
Calle Viera y Clavijo, 30, 2º
35002 Las Palmas de Gran Canaria (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2013

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios