

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cilostazol Sandoz 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.

Cilostazol Sandoz 100 mg comprimidos, son comprimidos blancos, redondos, ranurados en una cara, con un diámetro aproximado de 8 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Cilostazol Sandoz está indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar los pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (enfermedad arterial periférica de Fontaine en estadio II).

Cilostazol Sandoz se usa como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes en los cuales los cambios en el estilo de vida (incluyendo abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico (supervisado)) y otras intervenciones adecuadas no han resultado suficientes para mejorar los síntomas de la claudicación intermitente.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada de cilostazol es de 100 mg dos veces al día.

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

El médico debe re-evaluar al paciente después de 3 meses de tratamiento con el fin de interrumpir el tratamiento con cilostazol cuando se observe un efecto inadecuado o que los síntomas no han mejorado. Los pacientes que estén siendo tratados con cilostazol deben continuar con los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y ejercicio), e intervenciones farmacológicas (como la reducción de lípidos y tratamiento antiplaquetario) para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Cilostazol no es un sustituto a estos tratamientos.

Se recomienda reducir la dosis a 50 mg dos veces al día en pacientes que estén recibiendo 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).

#### *Pacientes de edad avanzada*

No hay recomendaciones especiales de dosis en pacientes de edad avanzada.

#### *Población pediátrica*

La seguridad y la eficacia en niños aún no han sido establecidas.

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de  $> 25$  ml/min. Cilostazol está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\leq 25$  ml/min.

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con enfermedad hepática leve. No se dispone de datos para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Puesto que cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas hepáticas, está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

#### Forma de administración

Cilostazol se debe tomar 30 minutos antes del desayuno y de la cena. La toma de cilostazol con alimentos ha demostrado aumentar las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) de cilostazol, lo que puede estar asociado a un aumento de la frecuencia de efectos adversos.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave: aclaramiento de creatinina  $\leq 25$  ml/min.
- Insuficiencia hepática moderada o grave.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Embarazo.
- Pacientes con cualquier predisposición conocida a las hemorragias (p. ej., úlceras pépticas activas, apoplejía hemorrágica reciente (seis últimos meses), retinopatía diabética proliferativa, hipertensión inadecuadamente controlada).
- Pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal, independientemente de si están siendo tratados de forma adecuada o inadecuada, así como pacientes con prolongación del intervalo QTc.
- Pacientes con antecedentes de taquiarritmia grave.
- Pacientes tratados concomitantemente con dos o más agentes anticoagulantes o antiplaquetarios (p. e.j., ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatrán, rivaroxabán o apixabán).
- Pacientes con angina de pecho inestable, infarto de miocardio durante 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 debe ser cuidadosamente considerada junto con otras opciones de tratamiento tales como la revascularización.

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

Los pacientes que pueden tener un mayor riesgo de sufrir efectos adversos cardiacos graves como resultado de un aumento de la frecuencia cardiaca, p e.j., 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 durante los últimos 6 meses, o antecedentes de taquiarritmia graves (ver sección 4.3).

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

Se debe advertir a los pacientes que deben notificar cualquier episodio de sangrado o fácil aparición de moratones durante el tratamiento. Se debe interrumpir la administración de cilostazol en caso de sangrado en la retina. Ver secciones 4.3 y 4.5 para mayor información sobre los riesgos de sangrado.

Debido al efecto inhibidor de agregación plaquetaria de cilostazol, es posible que se produzca un mayor riesgo de hemorragia en combinación con la cirugía (incluidas medidas invasivas menores como la extracción de un diente). Si un paciente va a ser sometido a una cirugía programada y que no sea necesario el efecto antiplaquetario, se debe interrumpir el tratamiento con cilostazol 5 días antes de la intervención.

Se han notificado efectos adversos raros o muy raros de anomalías hematológicas incluyendo trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes se recuperan con la interrupción de cilostazol. No obstante, algunos casos de pancitopenia y anemia aplásica tuvieron un desenlace fatal.

Además de notificar los episodios de sangrado y moratones con facilidad, también se debe advertir a los pacientes para que notifiquen inmediatamente cualquier otro signo que pueda sugerir el desarrollo temprano de discrasia sanguínea, tal como fiebre y dolor de garganta. Se debe realizar un recuento sanguíneo total si se sospecha de infección o si hay alguna evidencia clínica de discrasia sanguínea. Se debe suspender el tratamiento con cilostazol inmediatamente si hay evidencias clínicas o de laboratorio de anomalías hematológicas.

En el caso de pacientes que estén recibiendo inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C19, los niveles de cilostazol en plasma se mostraron aumentados. En dichos casos, se recomienda una dosis de cilostazol de 50 mg dos veces al día (ver sección 4.5 para mayor información).

Se recomienda precaución cuando se co-administra cilostazol con cualquier otro medicamento capaz de disminuir la tensión arterial, debido a la posibilidad de un efecto hipotensivo aditivo con una taquicardia refleja. Ver también sección 4.8.

Se recomienda precaución al administrar cilostazol concomitantemente con cualquier otro medicamento 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 antiplaquetaria. En un estudio clínico en sujetos sanos, cilostazol 150 mg dos veces al día administrado durante cinco días no provocó una prolongación del tiempo de sangrado.

##### Ácido acetilsalicílico (AAS)

La administración concomitante de AAS durante un corto tiempo ( $\leq 4$  días) con cilostazol dio como resultado un aumento del 23 al 25% en la inhibición de la agregación plaquetaria inducida *ex vivo* por ADP en comparación con la administración solo del AAS.

No hubo tendencia aparente hacia una incidencia mayor de reacciones adversas hemorrágicas en pacientes que tomaban cilostazol y AAS en comparación con pacientes que tomaban placebo y dosis equivalentes de AAS.

### Clopidogrel y otros medicamentos antiplaquetarios

La administración concomitante de cilostazol y clopidogrel no tuvo ningún efecto sobre el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Todos los sujetos sanos del estudio presentaron una prolongación del tiempo de sangrado con clopidogrel sólo y la administración concomitante con cilostazol no dio como resultado un efecto significativo adicional del tiempo de sangrado. Se recomienda proceder con cuidado al administrar concomitantemente cilostazol con otros medicamentos que inhiben la agregación plaquetaria. Se recomienda vigilar periódicamente el tiempo de sangrado. El tratamiento con cilostazol está contraindicado en pacientes que reciben 2 o más medicamentos anticoagulantes/antiplaquetarios adicionales (ver sección 4.3).

Se observó un mayor tasa de sangrado con el uso concomitante de clopidogrel, AAS y cilostazol en el ensayo CASTLE.

### Anticoagulantes orales como warfarina

En un estudio clínico de dosis única, no se observó ninguna inhibición del metabolismo de warfarina ni un efecto en los parámetros de coagulación (TP, TTPa, tiempo de sangrado). Sin embargo, se recomienda precaución en pacientes que reciben tanto cilostazol como cualquier medicamento anticoagulante, y la monitorización frecuente para reducir la posibilidad de hemorragias.

El tratamiento con cilostazol está contraindicado en pacientes que reciben dos o más medicamentos anticoagulantes/antiplaquetarios adicionales (ver sección 4.3).

### Inhibidores de enzimas de citocromo P-450 (CYP)

Cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas del CYP, especialmente CYP3A4 y CYP2C19 y en menor medida CYP1A2. Parece ser que el metabolito deshidro, que es de 4 a 7 veces más potente que el cilostazol en la inhibición de la agregación plaquetaria, se forma principalmente a través del CYP3A4. Parece ser que el metabolito 4'-trans-hidroxi, con una potencia de una a cinco veces la de cilostazol, se forma principalmente a través del CYP2C19. Por ello, los medicamentos que inhiben el CYP3A4 (p. ej., algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasa) o el CYP2C19 (como los inhibidores de la bomba de protones, IBP) incrementan la actividad farmacológica total y podrían tener el potencial de aumentar las reacciones adversas de cilostazol. Consecuentemente, para pacientes tratados concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4 o del CYP2C19 la dosis recomendada es 50 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

La administración de cilostazol con eritromicina (un inhibidor de CYP3A4) dio como resultado un aumento del AUC de cilostazol en un 72%, acompañado de un incremento del 6% en el AUC del metabolito deshidro y un incremento del 119% del AUC del metabolito 4'-trans-hidroxilado.

Debido al AUC, la actividad farmacológica total de cilostazol se incrementa un 34% en la coadministración con eritromicina. Debido a estos datos, la dosis recomendada de cilostazol es 50 mg en presencia de eritromicina y medicamentos similares. (p. e.j., claritromicina).

La administración concomitante de ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4) con cilostazol dio como resultado un incremento del AUC de cilostazol en un 117% junto con un descenso del 15% en el AUC del metabolito deshidro y un incremento del 87% en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxilado. Debido al AUC, la actividad farmacológica total de cilostazol aumenta un 35% cuando se coadministra con ketoconazol. Basado en estos datos, la dosis recomendada de cilostazol es de 50 mg en presencia de ketoconazol y medicamentos similares (p. e.j., itraconazol).

La administración de cilostazol con diltiazem (un inhibidor débil del CYP3A4) tuvo como resultado un incremento del AUC del cilostazol del 44% junto a un aumento del AUC del 4% del metabolito deshidro y un aumento del 43% del AUC del 4'-trans-hidroxilado. Debido al AUC, la actividad farmacológica total de cilostazol aumenta un 19% cuando se coadministra con diltiazem. Debido a estos datos, no es necesario un ajuste de dosis.

La administración de una dosis única de 100 mg de cilostazol con 240 ml de zumo de pomelo (un inhibidor de CYP3A4 intestinal), no produjo ningún efecto notable sobre la farmacocinética de cilostazol.

Debido a estos datos, no es necesario un ajuste de 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 de CYP2C19), aumentó el AUC de cilostazol en un 22% junto con un aumento del 68% en el AUC del metabolito deshidro y un descenso del 36% en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxilado. Debido al AUC la actividad farmacológica total aumenta un 47% cuando se co-administra con omeprazol. Debido a estos datos, la dosis recomendada de cilostazol es 50 mg en presencia de omeprazol.

#### Sustratos de enzimas del citocromo P-450

Cilostazol ha mostrado aumentar el AUC de lovastatina (sustrato sensible para CYP3A4) y su ácido β-hidroxilado aumentaron en un 70%. Se recomienda precaución en la administración concomitante con sustratos de CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico (p. ej., cisaprida, halofantrina, pimocida, derivados ergóticos). Se recomienda precaución en caso de administración concomitante con estatinas metabolizadas por CYP3A4, por ejemplo simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

#### Inductores de enzimas del citocromo P-450

No se ha evaluado el efecto de los inductores de CYP3A4 y CYP2C19 (tales como carbamazepina, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan) sobre la farmacocinética de cilostazol. El efecto antiagregante plaquetario puede teóricamente alterarse y debe ser monitorizado cuidadosamente en la administración concomitante de cilostazol con inductores de CYP3A4 y CYP2C19.

En los ensayos clínicos, el hábito de fumar (que induce el CYP1A2) disminuye las concentraciones plasmáticas de cilostazol en un 18%.

#### Otras posibles interacciones

Se recomienda precaución cuando se co-administra cilostazol con algún otro medicamento capaz de reducir la tensión arterial debido a que existe la posibilidad de que se produzca un efecto hipotensor aditivo con una taquicardia refleja.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

No existen datos suficientes relativos al uso de cilostazol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Cilostazol no se debe administrar durante el embarazo (ver sección 4.3).

#### **Lactancia**

En estudios realizados en animales se observó el paso de cilostazol a la leche materna. Se desconoce si cilostazol se excreta en la leche materna. Debido al posible efecto nocivo en el lactante alimentado por una madre que esté recibiendo tratamiento, no se recomienda el uso de cilostazol 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 provocar mareos y se debe advertir a los pacientes para proceder con cautela antes de conducir o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en ensayos clínicos fueron cefalea (en >30%), diarrea y heces anormales (en >15% cada una). Estas reacciones fueron por lo general de intensidad leve a moderada y en ocasiones se aliviaron al reducir la dosis.

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos y en el periodo post-comercialización.

La frecuencias se clasifican como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (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).

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Equimosis.	Anemia.	Prolongación del tiempo de sangrado, trombocitemia.	Tendencia a sufrir hemorragias, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacción alérgica.		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Edema (periférico, facial), anorexia.	Hiperglicemia, diabetes mellitus.		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Ansiedad.		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza.	Mareos.	Insonmio, sueños extraños.		Paresia, hipoestesia.
<i>Trastornos oculares</i>					Conjuntivitis.
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>					Acúfenos
<i>Trastornos cardiacos</i>		Palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles, ventriculares.	Infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope.		
<i>Trastornos</i>			Hemorragia		Sofocos,

<i>vasculares</i>			ocular, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia inespecífica, hipotensión ortostática.		hipertensión, hipotensión, hemorragia cerebral, hemorragia pulmonar, hemorragia muscular, hemorragia del tracto respiratorio, hemorragia subcutánea.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Rinitis, faringitis.	Disnea, neumonía, tos.		Neumonía intersticial.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea, heces anómalas..	Náuseas y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal.	Gastritis.		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					Hepatitis, función hepática alterada, ictericia.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Exantema, prurito.			Eccema, erupciones cutáneas, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.
<i>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			Mialgia.		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				Insuficiencia renal, función renal anormal.	Hematuria, polaquiuria.
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Dolor torácico, astenia.	Escalofríos, malestar general		Pirexia, dolor.
<i>Exploraciones complementarias</i>					Aumento de los niveles de ácido úrico, aumento de urea en sangre, aumento de

					creatinina en sangre.
--	--	--	--	--	-----------------------

Se observó un aumento de la incidencia de palpitaciones y edemas periféricos cuando cilostazol se combinó con otros vasodilatadores que provocan taquicardia refleja, p. ej. bloqueantes de los canales del calcio o dihidropiridina.

La única reacción adversa que provocó una suspensión del tratamiento en  $\geq 3$  % de los pacientes tratados con cilostazol fue cefalea. Otras causas frecuentes de suspensión fueron palpitaciones y diarrea (ambos 1,1 %).

Cilostazol de por sí puede conllevar un riesgo mayor de hemorragia y este riesgo se puede potenciar por la administración concomitante de otros medicamentos con un potencial similar.

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

En pacientes mayores de 70 años se mostró un incremento de la frecuencia de la diarrea y de las palpitaciones.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 <https://www.notificaram.es>

### **4.9. Sobredosis**

La información acerca de sobredosis agudas en humanos es limitada. Los signos y síntomas previstos son cefalea intensa, diarrea, taquicardia y posiblemente arritmias cardíacas.

Los pacientes deben ser observados y recibir tratamiento paliativo. Se debe vaciar el estómago mediante la inducción al vómito o un lavado gástrico, según corresponda.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria excluida heparina.

Código ATC: B01AC23

Mediante los datos obtenidos en nueve estudios controlados con placebo (en los que 1.634 pacientes fueron expuestos a cilostazol) se pudo demostrar que cilostazol mejora la capacidad de ejercicio 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 dolores) durante la prueba en la cinta sin fin. Después de 24 semanas de tratamiento con 100 mg de cilostazol dos veces al día, aumenta la ACD media de 60,4 a 129,1 metros, mientras que los aumentos de ICD medios alcanzaron los 47,3 a 93,6 metros.

Un meta-análisis basado en las diferencias medias ponderadas en nueve estudios indicó que hubo una significativa mejora absoluta global de 42 m en la distancia máxima recorrida (ACD) para cilostazol 100 mg dos veces al día con respecto a la mejora observada con placebo. Esto se corresponde con una mejora relativa del 100% sobre el placebo. Este efecto fue menor en pacientes diabéticos que en pacientes no diabéticos.



Los estudios realizados en animales mostraron que cilostazol posee efectos vasodilatadores, lo que ha sido demostrado en pequeños estudios en humanos en los que fue medido el flujo sanguíneo del tobillo mediante pletismografía con medidor de tensión. Cilostazol también inhibe la proliferación de células musculares lisas en la rata y el ser humano *in vitro*, e inhibe la reacción de liberación plaquetaria del factor de crecimiento derivado por plaquetas así como PF-4 en plaquetas humanas.

Los estudios realizados en animales y en humanos (*in vivo* y *ex vivo*) han mostrado que cilostazol provoca una inhibición reversible de la agregación plaquetaria. Esta inhibición es efectiva contra toda una serie de agregantes (incluyendo estrés por cizallamiento, ácido araquidónico, colágeno, ADP y adrenalina); en humanos, la inhibición se mantuvo hasta durante 12 horas y al suspender la administración de cilostazol, la recuperación de la agregación se produjo dentro de 48 a 96 horas, sin hiperagregabilidad por rebote. Los efectos sobre los lípidos circulantes en plasma se examinaron en pacientes que tomaban cilostazol. Después de 12 semanas, en comparación con el placebo, la dosis de 100 mg dos veces al día de cilostazol produjo una reducción en los triglicéridos de 0,33 mmol/l (15%) y un aumento en el colesterol HDL de 0,10 mmol/l (10%).

Se realizó un estudio randomizado de Fase IV, controlado, doble ciego para valorar los efectos a largo plazo de cilostazol, centrado en la mortalidad y la seguridad. En total, 1.439 pacientes con claudicación intermitente y sin insuficiencia cardíaca fueron tratados con cilostazol o placebo hasta durante tres años. Con respecto a la mortalidad, la tasa de muertes analizada mediante Kaplan-Meier durante un periodo de 36 meses, en los que la media de tiempo de tratamiento fue de 18 meses, fue de 5,6% (95% IC de 2,8 a 8,4%) con cilostazol y 6,8% (95 IC de 1,9 a 11,5%) con placebo. El tratamiento a largo plazo con cilostazol no produjo problemas de seguridad.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de dosis múltiples de cilostazol 100 mg dos veces al día en pacientes con trastorno vascular periférico, el estado de equilibrio se alcanzó al cabo de 4 días.

### Distribución

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.

### Biotransformación y eliminación

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

Cilostazol se elimina predominantemente a través del metabolismo y eliminación urinaria subsiguiente de metabolitos. Los isoenzimas principales que intervienen en su metabolismo son citocromo P-450 CYP3A4, en menor grado, CYP2C19 y en grado aún menor CYP1A2.

La principal vía de eliminación es urinaria (74%) siendo el resto eliminado por heces. No se eliminó ninguna cantidad apreciable de cilostazol como inalterado en orina, siendo menos del 2% de la dosis excretada como metabolito deshidro. Aproximadamente el 30% de la dosis es eliminada en orina como metabolito 4'-trans-hidroxilado. El resto es eliminado en forma de metabolitos de los cuales ninguno excede el 5% del total eliminado.

No hay indicios de que cilostazol induzca a las enzimas microsomales hepáticas.

### Linealidad/No linealidad

La  $C_{m\acute{a}x}$  de cilostazol y de sus metabolitos circulantes primarios aumenta menos proporcionalmente con respecto al aumento de las dosis. Sin embargo, el AUC de cilostazol y de sus metabolitos aumenta de forma casi proporcional con respecto a la dosis.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

La farmacocinética de cilostazol y sus metabolitos no estuvo significativamente afectada por la edad ni el sexo en sujetos sanos con edades entre 50 y 80 años.

En sujetos con insuficiencia renal grave, la fracción libre de cilostazol fue un 27% mayor y tanto la  $C_{m\acute{a}x}$  como el AUC eran un 29% y 39%, inferiores respectivamente, a la de los sujetos con una función renal normal. La  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC del metabolito deshidro fue un 41% y 47% inferiores respectivamente en los sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con sujetos con función renal normal. La  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC del 4'-trans-hidroxi-cilostazol eran un 173% y 209% mayores en sujetos con insuficiencia renal grave. Este medicamento no se debe administrar a pacientes con un aclaramiento de la creatinina  $<25$  ml/min (ver sección 4.3).

No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave, ya que cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas hepáticas, este medicamento no se debe administrar en estos pacientes (ver sección 4.3).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Cilostazol y varios de sus metabolitos son inhibidores de la fosfodiesterasa III, la cual suprime la degradación cíclica del AMP, resultando un aumento del AMPc en varios tejidos incluyendo plaquetas y vasos sanguíneos. Como con otros agentes inotrópicos positivos y vasodilatadores, cilostazol produjo lesiones cardiovasculares en perros. Tales lesiones no se observaron en ratas o monos y se consideran específicas de la especie. Investigaciones de QTc en perros y monos mostraron que no se prolongaba después de la administración de cilostazol o sus metabolitos.

Los estudios de mutagenicidad fueron negativos en la mutación génica bacteriana, en la reparación del ADN bacteriano, en la mutación génica de células mamarias y en las aberraciones cromosómicas de médula ósea de ratón *in vivo*. En estudios *in vitro* con células ováricas de hámster chino, cilostazol produjo un ligero aunque significativo aumento en la frecuencia de aberración cromosómica. No se observaron resultados neoplásicos inusuales en estudios de carcinogénesis durante dos años en ratas con dosis orales (alimenticias) de hasta 500 mg/kg/día y en ratones a dosis de hasta 1000 mg/kg/día.

En las ratas a las que se administró el medicamento durante la gestación, hubo una disminución del peso fetal. Además, se registró un aumento de fetos con anomalías externas, viscerales y óseas a dosis altas. A dosis bajas, se observaron retrasos de la osificación. La exposición en la fase tardía de la gestación produjo una mayor incidencia de animales nacidos muertos y un menor peso de las crías. En conejos se observó una mayor incidencia del retraso de la osificación del esternón.

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 5/6 CP  
Estearato de magnesio

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

24 meses.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envases que contienen 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 y 100 comprimidos acondicionados en blísteres de PVC/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*Cilostazol Sandoz 100 mg comprimidos EFG* N° Reg.: 78224

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

Noviembre 2013/Julio 2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>