

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cilostazol Teva 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 Teva 100 mg comprimidos son comprimidos blancos, redondos, con una línea de rotura en un lado, diámetro aproximado de 8 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica)

Tratamiento de segunda línea en pacientes cuyas modificaciones en el estilo de vida (dejar de fumar y programas de ejercicios supervisados) y otras intervenciones apropiadas no han mejorado lo suficiente los síntomas de la claudicación intermitente

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Cilostazol Teva es 100 mg dos veces al día. Cilostazol Teva debe tomarse 30 minutos antes del desayuno y de la cena. La administración de Cilostazol Teva con las comidas ha mostrado aumentar las concentraciones plasmáticas máximas (*C_{máx}*) de cilostazol, lo que puede estar asociado a un incremento de la frecuencia de efectos adversos.

El tratamiento con Cilostazol Teva debe ser iniciado por médicos experimentados en el control de la claudicación intermitente (ver sección 4.4).

El médico debe reconsiderar la discontinuación de cilostazol si tras tres meses de tratamiento se observaran efectos inadecuados o que los síntomas no han mejorado.

Los pacientes en tratamiento con Cilostazol Teva deberían continuar con sus modificaciones en el estilo de vida (dejar de fumar y ejercicio), e intervenciones farmacológicas (como disminución de los lípidos y tratamiento antiplaquetario) para disminuir los riesgos de problemas cardiovasculares. Cilostazol Teva no es un sustituto de estos tratamientos.

La reducción de la dosis a 50 mg dos veces al día se recomienda en pacientes que están recibiendo tratamiento con medicamentos que inhiban fuertemente al CYP3A4 por ejemplo algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa o medicamentos que inhiban fuertemente el CYP2C19, por ejemplo omeprazol (ver sección 4.4 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada

No hay recomendaciones específicas de dosificación en personas mayores.

Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de > 25 ml/min. Cilostazol Teva está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 25 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad hepática leve. No hay 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.

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 ≤ 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 recientes (hace seis meses), hemorragia cerebral, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión arterial mal controlada)
- Pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal, independientemente de si están siendo tratados en forma adecuada o inadecuada, así como pacientes con prolongación del intervalo QTc,
- Pacientes con antecedentes de taquiarritmia severa
- Pacientes tratados concomitantemente con dos o más antiplaquetarios adicionales o agentes anticoagulantes (por ejemplo ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban o apixaban)

Pacientes con angina de pecho inestable, infarto de miocardio en 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 debería ser considerado cuidadosamente junto a otras opciones de tratamiento como la revascularización.

Basándose en su mecanismo de acción, cilostazol puede inducir taquicardias, palpitaciones, taquiarritmias y/o hipotensión. El aumento de la frecuencia cardiaca asociada con cilostazol es de aproximadamente de 5 a 7 bpm, en pacientes con riesgo esto puede consecuentemente inducir angina de pecho.

Los pacientes que tienen riesgo elevado de eventos adversos cardiacos serios como resultado de un ritmo cardiaco elevado por ejemplo pacientes con enfermedad coronaria activa, deberían monitorizarse estrechamente durante el tratamiento con cilostazol, mientras que el uso de cilostazol en pacientes con angina de pecho inestable, o infarto de miocardio/intervención coronaria en los 6 últimos meses, o una historia de taquiarritmia severa está contraindicado (ver sección 4.3).

Se recomienda precaución al prescribir cilostazol en pacientes con ectopia auricular o ventricular y pacientes con fibrilación o flutter auricular.

Debe advertirse a los pacientes que informen sobre cualquier episodio de hemorragia o aparición de hematomas durante el tratamiento. En caso de una hemorragia en la retina, debe suspenderse la administración de cilostazol. Consulte las secciones 4.3 y 4.5 para más información referente a hemorragias.

Debido al efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria de cilostazol, es posible que se produzca un incremento del riesgo de hemorragia asociado con una intervención quirúrgica (incluyendo intervenciones menores como la extracción dentaria). Si un paciente se va a someter a una intervención quirúrgica electiva y el efecto antiagregante plaquetario no es necesario, se debe discontinuar el tratamiento con cilostazol 5 días antes de la intervención.

Se ha informado de casos de frecuencia rara o muy rara sobre anomalías hematológicas, incluyendo trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica (ver la sección 4.8). La mayoría de los pacientes se recuperaron después de suspenderse el tratamiento con cilostazol. Sin embargo, hubo casos de pancitopenia y anemia aplásica que tuvieron un desenlace fatal.

Además de informar sobre episodios de hemorragias y facilidad para la aparición de hematomas, debe advertirse a los pacientes que informen sin demora sobre cualquier indicio que pudiera delatar un desarrollo precoz de discrasia sanguínea, tales como pirexia y dolor de garganta. Debe practicarse un recuento hemático completo en caso de sospecha de infección o si hubiera otro indicio clínico de discrasia sanguínea. Cilostazol debe dejarse de tomar inmediatamente si hubiera indicios clínicos o de laboratorio de anomalías hematológicas.

En el caso de que los pacientes estén tomando inhibidores del CYP3A4 o CYP2C10, los niveles en plasma de cilostazol aumentaron. En estos casos se recomienda la dosis de 50 mg dos veces al día (ver sección 4.5 para mayor información).

Debe proceder con precaución al administrar concomitantemente cilostazol con cualquier otro agente capaz de disminuir la presión arterial, debido a la posibilidad de un efecto hipotensivo aditivo con una taquicardia refleja. Consulte también la sección 4.8.

Asimismo se debe proceder con precaución al administrar cilostazol simultáneamente con cualquier otro agente que inhiba la agregación plaquetaria. Consulte la sección 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 sujetos sanos, cilostazol 150 mg dos veces al día administrado durante cinco días no provocó una prolongación del tiempo de sangría.

Ácido acetilsalicílico (ASA)

La administración concomitante durante corto tiempo (=4 días) con cilostazol dio como resultado un aumento del 23-25% en la inhibición de la agregación plaquetaria inducida *ex vivo* por ADP en comparación con ASA sola.

No hubo tendencia aparente hacia una incidencia mayor de efectos adversos hemorrágicos en pacientes que tomaban cilostazol y aspirina en comparación con pacientes que tomaban placebo y dosis equivalentes de ASA.

Clopidogrel y otros medicamentos antiagregantes plaquetarios

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

Se observó un mayor caudal de hemorragia cuando se usaron concomitantemente clopidogrel, ASA 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 la warfarina ni un efecto en los parámetros de coagulación (PT, aPTT, tiempo de sangría). Sin embargo, conviene proceder con cautela en pacientes que reciben tanto cilostazol como también cualquier agente anticoagulante, practicándose una vigilancia frecuente para reducir la posibilidad de hemorragias.

Cilostazol está contraindicado en pacientes que reciben dos o más medicamentos anticoagulantes/antiagregantes plaquetarios (ver sección 4.3)

Inhibidores de enzimas de citocromo P-450 (CYP)

Cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas CYP, especialmente CYP3A4 y CYP2C19 y en grado menor CYP1A2. El metabolito dehidro, que posee de 4 a 7 veces la potencia de cilostazol en la inhibición de la agregación plaquetaria, parece estar formado primordialmente vía CYP3A4. El metabolito 4'-trans-hidroxi, con una potencia cinco veces inferior a la de cilostazol, parece estar formado primordialmente vía CYP2C19. Por ello, los medicamentos que inhiben CYP3A4 (como algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasa) o CYP2C19 (como los inhibidores de la bomba de protones, IBP) incrementan la actividad farmacológica total y podrían tener el potencial de realzar los efectos indeseables de cilostazol. Consecuentemente, para pacientes que utilizan concomitantemente inhibidores CYP3A4 o CYP2C19 se recomienda una dosis de 50 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

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

Basándose en el AUC, la actividad farmacológica total aumentó un 34% cuando se administró junto con eritromicina. Basándose en esos datos, la dosis recomendada de cilostazol es de 50 mg b.i.d. en presencia de eritromicina y agentes similares (por ejemplo claritromicina).

La administración concomitante de ketoconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A4) y cilostazol dio como resultado un incremento del AUC en un 117%, junto con un descenso del 15% en el AUC del metabolito dehidro y un incremento del 87% en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxilado. Basándose en el AUC, la actividad farmacológica total de cilostazol aumenta un 35% cuando se administra junto con ketoconazol. Basándose en estos datos, la dosis recomendada de cilostazol es de 50 mg bid en presencia de ketoconazol y agentes similares (por ejemplo itraconazol).

La administración de cilostazol con diltiazem (un inhibidor leve del CYP3A4) tuvo como resultado un incremento del AUC de cilostazol del 44% acompañado de un aumento del 4% en el AUC del metabolito dehidroxilado y un aumento del 43% en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxilado.

Basándose en el AUC, la actividad farmacológica total de cilostazol aumentó un 19% cuando se administró con diltiazem. Basándose en 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 sobre la farmacocinética de cilostazol. Basándose en estos

datos, no es necesario un ajuste de dosis. Es posible que se produzca un efecto clínicamente significativo sobre el cilostazol con mayores cantidades de zumo de pomelo.

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 dehidro y un descenso del 36% en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxilado. Basándose en la actividad farmacológica total el AUC aumenta en un 47% cuando se administra junto con omeprazol. Basándose en estos datos, la dosis recomendada de cilostazol es de 50 mg bid 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 βhidroxilado en más del 70%. Se recomienda precaución en la administración concomitante con sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (como cisaprida, halofantrina, pimocida, derivados ergóticos). Se recomienda precaución en caso de administración concomitante con simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

Inductores de enzimas del citocromo P-450

El efecto de los inductores de CYP3A4 y CYP2C19 (tales como carbamezepina, fenitoína, rifampicina y hierba de san Juan) sobre la farmacocinética de cilostazol no se ha evaluado. 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 estudios clínicos, fumar (que induce el CYP1A2) redujo en un 18% las concentraciones plasmáticas de cilostazol.

Otras posibles interacciones

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 existen datos suficientes sobre la utilización de cilostazol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase la sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Cilostazol Teva no debe utilizarse durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

En estudios en animales se observó el paso de cilostazol a la leche materna. Se desconoce la excreción de cilostazol en la leche humana. Debido al potencial efecto dañino en el lactante por una madre en tratamiento, no se recomienda el uso de Cilostazol Teva 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 Teva puede provocar mareo, debiendo los pacientes ser advertidos para proceder con cautela antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente referidas en ensayos clínicos fueron cefalea (en > 30%), diarrea y heces anormales (en > 15%). Estas reacciones fueron habitualmente de intensidad leve a moderada, siendo a veces aliviadas mediante una reducción de la dosis.

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

Los siguientes efectos adversos se han observado y comunicado durante el tratamiento con cilostazol con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (> 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)

La frecuencia de reacciones adversas observadas en el periodo post-comercialización se consideran como frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Equimosis
	Poco frecuente	Anemia
	Raras	Aumento del tiempo de sangría, trombocitemia
	No conocida	Tendencia a hemorragias, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacción alérgica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuente	Edema (periférico, facial)
	Poco frecuente	Hiper glucemia, diabetes mellitus
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuente	Ansiedad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Vértigos
	Poco frecuente	Insomnio, sueños anormales
	No conocida	Paresia, hipoestesia
<i>Trastornos oculares</i>	No conocida	Conjuntivitis
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	No conocida	Tinitus
<i>Trastornos cardiacos</i>	Frecuentes	Palpitación, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares
	Poco frecuente	Infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope
<i>Trastornos vasculares</i>	Poco frecuente	Hemorragia ocular, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia muscular, hemorragia del tracto respiratorio, hemorragia subcutánea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuente	Rinitis, faringitis
	Poco frecuente	Disnea, neumonía, tos
	No conocida	Neumonía intersticial

<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Diarrea, heces anormales
	Frecuentes	Náuseas y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal
	Poco frecuente	Gastritis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	No conocida	Hepatitis, función hepática anormal, ictericia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Erupción, prurito
	No conocida	Eccema, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Poco frecuentes	Mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Raras	Fallo renal, función renal anormal
	No conocida	Hematuria, polaquiuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Dolor torácico, astenia
	Poco frecuentes	Escalofríos, malestar general
	No conocida	Pirexia, dolor
<i>Exploraciones complementarias</i>	No conocida	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 palpitación y edemas periféricos cuando cilostazol se combinó con otros vasodilatadores que provocan taquicardia refleja, por ejemplo bloqueantes de los canales del calcio derivados de dihidropiridina.

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

Cilostazol de por sí puede entrañar un riesgo mayor de hemorragias, pudiendo este riesgo verse incrementado por la administración concomitante de otros fármacos con este potencial.

El riesgo de hemorragias intraoculares puede ser mayor en pacientes con diabetes.

En pacientes mayores de 70 años se puede producir un aumento de la frecuencia de diarrea y palpaciones.

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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

La información acerca de sobredosis agudas en humanos es limitada. Probablemente los signos y síntomas sean cefalea severa, diarrea, taquicardia y posiblemente arritmias cardíacas.

Tratamiento

Los pacientes deben ser observados y recibir tratamiento de apoyo. En función de lo que se estime oportuno, debe procederse al vaciado gástrico mediante la inducción al vómito o lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Mediante los datos obtenidos en nueve estudios controlados con placebo (en los que 1.634 pacientes estuvieron expuestos a cilostazol) pudo demostrarse que cilostazol mejora la capacidad de ejercicio, valorada por cambios en la distancia de claudicación absoluta (ACD o bien distancia máxima recorrida) y la distancia de claudicación inicial (ICD o distancia recorrida sin dolor) en los ensayos de tapiz rodante. Después de 24 semanas de tratamiento, 100 mg de cilostazol b.i.d. aumenta la ACD media de 60,4 – 129,1 metros, mientras que los aumentos de ICD medios alcanzaron los 47,3 – 93,6 metros.

Eficacia clínica y seguridad

Un meta-análisis 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 b.i.d. con respecto a la mejora observada con placebo. Esto se corresponde con una mejora relativa del 100% sobre placebo. Este efecto fue menor en pacientes con diabetes que en pacientes no diabéticos.

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

Los estudios en animales y en humanos (*in vivo* e *in vitro*) mostraron 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 12 horas y al suspender la administración de cilostazol, la recuperación de la agregación se produjo dentro de 48-96 horas, sin hiperagregabilidad por rebote. Los efectos sobre los lípidos circulantes en plasma se examinaron en pacientes que tomaban Cilostazol Teva. Después de 12 semanas, comparado con placebo, la dosis de 100 mg b.i.d. de Cilostazol Teva 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 llevó a cabo un estudio randomizado de fase IV, controlado, doble ciego para valorar los efectos a largo plazo de cilostazol, centrado en la mortalidad y seguridad. En total, 1.439 pacientes con claudicación intermitente y sin insuficiencia cardíaca fueron tratados con cilostazol o placebo hasta tres años. Respecto a la mortalidad, la tasa de muertes analizada mediante Kaplan-Meier durante un periodo de 36 meses, en los que la mediana de tiempo de tratamiento fue de 18 meses, fue de 5,6% (95%CI de 2,8 a 8,4%) con cilostazol y 6,8% (95%CI de 1,9 a 11,5%) con placebo. El tratamiento a largo plazo con cilostazol no produjo problemas de seguridad.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de dosis múltiples de cilostazol 100 mg dos veces al día en pacientes con trastorno vascular periférico, se alcanzó el estado estacionario en 4 días.

Distribución

La $C_{máx}$ de cilostazol y de sus metabolitos circulantes primarios no aumenta proporcionalmente con el aumento de las dosis. Sin embargo, el AUC de cilostazol y de sus metabolitos aumenta en forma aproximadamente proporcional con la dosis.

Biotransformación

La vida media aparente de eliminación de cilostazol es de 10,5 horas. Hay dos metabolitos importantes, uno dehidro y uno 4'-trans-hidroxilado, que poseen vidas medias aparentes similares. El metabolito dehidro

es de 4 a 7 veces más activo como antiagregante plaquetario que el compuesto matriz, presentando el metabolito 4'-trans-hidroxilado sólo una quinta parte de tal actividad. Las concentraciones plasmáticas (medidas por el AUC) de los metabolitos dehidro y 4'-trans-hidroxi son ~41% y ~12% de las concentraciones de cilostazol.

Eliminación

Cilostazol es eliminado predominantemente por el metabolismo y la eliminación urinaria subsiguiente de metabolitos. Los isoenzimas primarios que intervienen en su metabolismo son citocromo P-450 CYP3A4, en menor grado, CYP2C19 y en grado aún menor CYP1A2.

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

Relación farmacocinética / farmacodinámica

Cilostazol se fija en un 95-98% a proteínas, en primer lugar a la albúmina. El metabolito dehidro y el metabolito 4'-trans-hidroxilado se fijan en las proteínas en un 97,4% y un 66%, respectivamente.

No hay indicios de que cilostazol induzca enzimas microsomales hepáticos.

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

En sujetos con insuficiencia renal intensa, la fracción libre de cilostazol fue un 27% mayor y tanto la $C_{máx}$ como el AUC eran un 29% y 39%, respectivamente, menores que en sujetos con función renal normal. La $C_{máx}$ y el AUC del metabolito dehidro fue un 41% y 47%, respectivamente, menor en personas con insuficiencia renal grave en comparación con sujetos con función renal normal. La $C_{máx}$ y el AUC del 4'-trans-hidroxi-cilostazol eran un 173% y 209%, respectivamente, mayores en sujetos con insuficiencia renal grave. El fármaco no debe administrarse a pacientes con un aclaramiento de creatinina <25 ml/min (ver la sección 4.3).

No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Puesto que cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas hepáticos, el fármaco no debe administrarse a tales pacientes (ver la sección 4.3).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Cilostazol y muchos de sus metabolitos son inhibidores de la fosfodiesterasa III, la cual suprime la degradación del AMP cíclico, resultando un aumento del cAMP 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, reparación del ADN bacteriano, mutación génica de células mamarias y aberraciones cromosómicas de médula ósea de ratón *in vivo*. En estudios *in vitro* con células de ovario 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 dos años de carcinogenicidad en ratas a dosis orales 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 fármaco durante la gestación, hubo una disminución del peso fetal. Además, se registró un aumento de fetos con anomalías externas, viscerales y esqueléticas 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 pesos menores en los animales nacidos de la camada. 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 visible 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 magnésico.

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

Cajas que contienen 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 112 y 168 comprimidos así como envases para hospitales con 70 (5 x 14) 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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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 ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B 1ª planta
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78254

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

Diciembre 2013/Mayo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2016