

DENCILOX®

CILOSTAZOL 100 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de DENCILOX® 100 mg contiene:

Cilostazol 100 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado; Celulosa microcristalina; Lauril sulfato de sodio; Dióxido de silicio coloidal; Croscarmellose sódica; Estearato de magnesio c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: B01AC23

Agente vasodilatador periférico y antiagregante plaquetario.

INDICACIONES

DENCILOX® está indicado para el tratamiento de los síntomas isquémicos de los miembros (úlceras, dolor, claudicación intermitente, sensación de frío) debidos a enfermedad arterial oclusiva crónica.

También está indicado para la prevención de la recurrencia del infarto cerebral (excepto infarto cardioembólico).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

Cilostazol produce su efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario a través de la inhibición específica de la enzima fosfodiesterasa tipo III de AMP cíclico (AMPc-PDE III), con lo que disminuye la degradación del AMPc y provoca el aumento de los niveles de AMPc en el músculo liso vascular y plaquetas.

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

Efecto Vasodilatador: En pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros, se ha demostrado mediante pletismografía que Cilostazol incrementa el flujo sanguíneo a nivel del tobillo y la pantorrilla del miembro isquémico. Estudios de termografía han evidenciado la elevación de la temperatura y el flujo sanguíneo de las extremidades en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros.

Estudios clínicos doble ciego en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, demostraron que los síntomas y signos isquémicos tales como úlcera, dolor y sensación de frío, mejoran en la mayoría de los casos: mejoría importante o moderada en 67,2 % de los pacientes; mejoría leve en el 18,4 %.

Propiedades Farmacocinéticas

Dentro de los cuatro días posteriores a la administración de dosis repetidas de Cilostazol 100 mg dos veces al día, se alcanza concentraciones plasmáticas estables. El pico plasmático ocurre a las 2,7 ±1,4 horas de la administración, con un área bajo la curva (AUC 0-12) de 10700 ± 5020 ng.h/ml, y una vida media de eliminación aparente de 10,5 ± 4,4 horas. La vida media de eliminación de los dos principales metabolitos de Cilostazol es similar a la de este compuesto. La farmacocinética de Cilostazol y de sus dos metabolitos principales es similar en personas sanas y en pacientes con enfermedad vascular periférica. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos de Cilostazol es del 100% comparada con una formulación en suspensión oral. La administración de Cilostazol con las comidas aumenta la velocidad de absorción, si bien no modifica significativamente la magnitud de la misma. La administración de Cilostazol junto con una comida rica en grasas aumenta la concentración plasmática pico un 91%, mientras que el área bajo la curva concentración - tiempo aumenta sólo un 24%. Cilostazol es eliminado fundamentalmente por metabolización y posterior excreción urinaria de los metabolitos. Las principales isoenzimas involucradas en este metabolismo son el citocromo P 450 (CYP) 3A4 y, en menor medida, CYP 2C19. Cilostazol circula en el plasma unido a proteínas, predominantemente a la albúmina en un 95 -98%.

Poblaciones especiales:

Edad y género

Los parámetros farmacocinéticos no se alteran en función del sexo o la edad, incluso en pacientes ancianos.

Fumadores

El análisis farmacocinético poblacional sugiere que fumar disminuye la absorción del Cilostazol en

un 20%.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Cilostazol y de sus metabolitos fue similar en pacientes con enfermedad hepática leve en comparación con sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no han sido estudiados.

Insuficiencia renal

La actividad farmacológica de Cilostazol y de sus metabolitos fue similar en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada y en sujetos normales. La insuficiencia renal grave aumenta los niveles plasmáticos de los metabolitos y altera la unión a proteínas de la droga madre y sus metabolitos. Sin embargo, la actividad farmacológica basada en las concentraciones plasmáticas y la potencia inhibitoria de la PDE III del Cilostazol y sus metabolitos no se modifica sustancialmente. En pacientes con insuficiencia renal severa existe una depuración disminuida del 4'-trans-hidroxicilostazol, por lo que deberá tenerse en cuenta al administrar Cilostazol en estos pacientes (ver Posología).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

- Administración simultánea de fármacos inhibidores del CYP3A4 como eritromicina, diltiazem, ketoconazol, itraconazol, o inhibidores del CYP2C19 como omeprazol (ver Interacciones).
- Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina estimado: 25 ml / min). El efecto terapéutico de Cilostazol puede ser observado rápidamente a las 2 a 4 semanas luego de iniciada la terapia, pero puede ser necesario esperar hasta 12 semanas de tratamiento continuo para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Cilostazol o a alguno de los componentes de la formulación.

- Cuadros hemorrágicos: Cilostazol está contraindicado en pacientes con trastornos de la hemostasia o con sangrado activo, tales como los pacientes con hemofilia, hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal, hemoptisis, hemorragia vítrea y otros sangrados mayores.

- Insuficiencia cardiaca congestiva de cualquier grado de severidad.

- Embarazo o posibilidad de embarazo, lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En las siguientes circunstancias, Cilostazol deberá utilizarse con precaución:

- Pacientes con tendencia al sangrado y en periodo de menstruación.
- Pacientes en tratamiento con anticoagulantes (acenocumarol, warfarina, heparina, etc.), agentes antiagregantes plaquetarios (aspirina, ticlopidina, etc.) o trombolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa, alteplase).
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- Pacientes con estenosis no controlada de las arterias coronarias.
- Pacientes con diabetes mellitus o tolerancia anormal a la glucosa; cabe la probabilidad de sufrir episodios hemorrágicos.
- Pacientes con trastorno hepático grave. Puede aumentar la concentración de Cilostazol en la sangre.
- Pacientes con hipertensión arterial que tengan presión arterial elevada en forma continúa (hipertensión maligna) o hipertensión arterial no controlada.
- Pacientes con trastornos de la función renal. Puede empeorar el funcionamiento renal e incrementar la concentración de metabolitos de Cilostazol en la sangre.

Precauciones importantes:

- En pacientes con infarto cerebral, se debe iniciar la administración de Cilostazol únicamente una vez que los síntomas del infarto cerebral hayan sido estabilizados. Debe prestarse atención a las interacciones del fármaco con otros agentes inhibidores de la coagulación y agentes antiagregantes plaquetarios, y administrar Cilostazol con cuidado a pacientes con hipertensión no controlada. Se debe controlar por completo la presión arterial durante la administración del fármaco en estos pacientes.
- En pacientes con estenosis de las arterias coronarias, el incremento excesivo de la frecuencia del pulso durante la administración de Cilostazol puede producir angina de pecho. En estos casos deben tomarse las medidas adecuadas, por ejemplo, disminuir la dosis o suspender la administración del fármaco.
- Cilostazol tiene un efecto inhibidor de PDEIII. En un estudio comparativo controlado con placebo a largo plazo con agentes que tienen un efecto inhibidor de PDEIII (miliriona y vesnarinona), se registró una tasa de supervivencia menor que la del placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación III o IV de NYHA). Asimismo, en pacientes sin insuficiencia cardiaca congestiva, no se conoce el pronóstico con la administración a largo plazo de agentes inhibidores de PDEIII, entre ellos Cilostazol.

Reacciones adversas hematológicas:

Se han reportado raros casos de trombocitopenia o agranulocitosis cuando el tratamiento con

Cilostazol no fue discontinuado de inmediato. No obstante, la agranulocitosis es habitualmente reversible luego de la suspensión de Cilostazol.

Uso con clopidogrel y otros agentes antiplaquetarios:

Cilostazol inhibe la agregación plaquetaria pero de manera reversible. Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con riesgo de sangrado por operaciones o procesos patológicos. Asimismo, se recomienda tener precaución en pacientes que reciben Cilostazol y algún agente antiplaquetario o pacientes con trombocitopenia. Si bien no es posible determinar si se produce un efecto aditivo en el tiempo de sangría durante la administración concomitante de Cilostazol y clopidogrel, se recomienda precaución para verificar el tiempo de sangría durante la coadministración.

Insuficiencia hepática:

No se han analizado casos de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa en ensayos clínicos. Por este motivo se sugiere precaución al administrar Cilostazol en estos pacientes.

Insuficiencia renal:

No se han estudiado casos de pacientes en diálisis, pero es poco probable que Cilostazol se pueda quitar eficazmente por diálisis debido a la alta fijación a las proteínas (95 a 98%). Se requiere especial precaución cuando se utiliza Cilostazol en pacientes con insuficiencia renal severa, esto es con un clearance de creatinina estimado < 25mL/min.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Cilostazol podría tener interacciones farmacodinámicas con otros inhibidores de la función plaquetaria así como interacciones farmacocinéticas debidas a los efectos de otras drogas sobre su metabolismo por los citocromos CYP3A4 o CYP2C19. La reducción de la dosis de Cilostazol deberá considerarse cuando se administre de forma concomitante con inhibidores del CYP3A4 o CYP2C19. Cilostazol no parece inhibir el CYP3A4.

Aspirina

La coadministración por un breve plazo (≤ 4 días) de aspirina con Cilostazol incrementó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida ex vivo en un 22% - 37% en comparación con aspirina o Cilostazol solos. La coadministración a corto plazo (≤ 4 días) de aspirina con Cilostazol incrementó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida ex vivo por ácido araquidónico en un 20% en comparación con Cilostazol solo y en un 48% en comparación con aspirina sola. Sin embargo, la coadministración de la aspirina con Cilostazol a corto plazo no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina, el KPTT o el tiempo de sangrado en comparación con la aspirina sola. Los efectos de la coadministración a largo plazo en la población general son desconocidos. En estudios clínicos aleatorizados a doble ciego controlados con placebo, la administración de aspirina en dosis de 81 y 325 mg/día junto con Cilostazol por periodo de 54 a 137 días no se observó un incremento aparente en la incidencia de efectos adversos hemorrágicos en pacientes que tomaban aspirina junto con Cilostazol en comparación con los pacientes que tomaban placebo y dosis equivalentes de aspirina.

Warfarina

Las isoenzimas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de R-warfarina son CYP3A4, CYP1A2, y CYP2C19, y la CYP2C9 en el metabolismo de la S-warfarina. Cilostazol no inhibe el metabolismo o los efectos farmacológicos (tiempo de protrombina, KPTT, tiempo de sangrado, o la agregación plaquetaria) de R y S warfarina después de una única dosis de 25 mg de warfarina. El efecto de la administración concomitante de dosis múltiples de warfarina y Cilostazol sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de ambos fármacos es desconocida.

Clopidogrel

Dosis múltiples de clopidogrel no aumentan significativamente las concentraciones plasmáticas de Cilostazol en estado estable.

Inhibidores del citocromo CYP3A4.

-Inhibidores potentes de CYP3A4: una dosis de carga de 400 mg de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) seguida de la administración de dosis únicas de ketoconazol 400 mg y 100 mg de Cilostazol, aumentó la Cmax de Cilostazol en un 94% y el AUC en un 117%. Es esperable que otros inhibidores potentes de CYP3A4, tales como itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona y sertralina, tengan un efecto similar (véase Posología).

-Inhibidores moderados del CYP3A4: eritromicina y otros antibióticos macrólidos: eritromicina es un inhibidor moderado del CYP3A4. La coadministración de eritromicina 500 mg cada 8 horas con una dosis única de 100 mg de Cilostazol aumentó la Cmax de Cilostazol en un 47% y el AUC en un 73%. La inhibición del metabolismo de Cilostazol por la eritromicina aumentó el AUC de 4'-trans-hidroxi- cilostazol en un 141%. Otros antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina) pero no todos (por ejemplo, azitromicina), es esperable que tenga un efecto similar (ver Posología). Diltiazem: La administración de Diltiazem 180 mg disminuyó el clearance de Cilostazol en un 30%.

La Cmax de Cilostazol aumentó aproximadamente 30% y el AUC aumentó aproximadamente 40%.

Zumo de pomelo: El zumo de pomelo aumentó la Cmax de Cilostazol en un 50%, pero no tuvo efecto en el AUC.

Inhibidores del citocromo CYP2C19

Omeprazol: La administración conjunta de omeprazol no afectó significativamente el metabolismo de Cilostazol, pero la exposición sistémica al 3,4-dihidro-Cilostazol se incrementó en un 69%, probablemente como resultado de la potente inhibición del CYP2C19 por el omeprazol (véase Posología).

Quinidina: La administración concomitante de quinidina con una única dosis de 100mg de Cilostazol

no alteró la farmacocinética de Cilostazol.

Lovastatina: La administración concomitante de Cilostazol con lovastatina redujo un 15% la C max y AUC de Cilostazol. También se observó una disminución, aunque no significativa, en las concentraciones de metabolitos del Cilostazol. La administración concomitante de Cilostazol con lovastatina aumentó el AUC de lovastatina y β-hidroxi lovastatina en aproximadamente el 70%. Esto es probablemente clínicamente no significativo.

Embarazo y lactancia

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

Lactancia: Las mujeres en tratamiento con Cilostazol deben evitar el amamantamiento ya que en animales de experimentación se ha detectado que la droga se excreta en la leche materna.

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos atribuidos al Cilostazol han sido evaluados en ensayos clínicos comparativos con placebo en pacientes expuestos a una dosis de 50 o 100 mg de la droga dos veces al día.

En estos estudios, la cefalea fue el único efecto adverso que resultó en la interrupción del tratamiento, en ≥ 3% de los pacientes tratados con Cilostazol 50 o 100 mg dos veces al día, lo que se produjo con una incidencia de 1,3%, 3,5% y 0,3% en los pacientes tratados con Cilostazol 50 mg dos veces al día, 100 mg dos veces al día, o placebo, respectivamente. Otras causas frecuentes de discontinuación del tratamiento incluyeron palpitaciones y diarrea, ambas en el 1,1% de los pacientes tratados con Cilostazol en todas las dosis investigadas frente al 0,1 % de los que recibían placebo.

Los eventos adversos más comúnmente reportados y que ocurrieron en ensayos clínicos en ≥ 2% de los pacientes tratados con Cilostazol 50 o 100 mg administrados dos veces al día o con placebo se muestran en la tabla más abajo.

Otros eventos observados con una incidencia ≥ 2 %, pero que ocurrieron en el grupo de placebo al menos tan frecuentemente como con Cilostazol 100 mg fueron: astenia, hipertensión, vómitos, calambres en las piernas, hipostesia, parestesia, disnea, erupción, hematuria, infección del tracto urinario, síndrome gripal, angina de pecho, artritis, y bronquitis.

Evento Adverso (EA) por sistema corporal	Cilostazol 50 mg dos veces al día (% de casos)	Cilostazol 100 mg dos veces al día (% de casos)	Placebo (% de casos)
<i>Cuerpo como un todo</i>			
Dolor abdominal	4	5	3
Dolor dorsal	6	7	6
Cefalea	27	34	14
Infección	14	10	8
<i>Sistema Cardiovascular</i>			
Palpitaciones	5	10	1
Taquicardia	4	4	1
<i>Sistema Digestivo</i>			
Deposiciones anormales	12	15	4
Diarrea	12	19	7
Dispepsia	6	6	4
Flatulencia	2	3	2
Náusea	6	7	6
<i>Sistema Metabólico y Nutricional</i>			
Edema periférico	9	7	4
<i>Sistema Musculoquelético</i>			
Mialgias	2	3	2
<i>Sistema Nervioso</i>			
Mareos	9	1	6
Vértigo	3	10	1
<i>Sistema Respiratorio</i>			
Eventos adversos menos frecuentes (< 2 %) que fueron reportados por pacientes expuestos a Cilostazol 50 mg o 100 mg dos veces por día en ensayos clínicos controlados y que se produjeron con una frecuencia mayor que en el grupo placebo con Cilostazol 100 mg dos veces por día.	3	10	7

día, independientemente de la relación de sospecha con la droga, se enumeran a continuación:
Generales: Escalofríos, edema facial, fiebre, edema generalizado, malestar general, rigidez de cuello, dolor pélvico, hemorragia retroperitoneal.

Aparato Cardiovascular: Fibrilación auricular, aleteo auricular, infarto cerebral, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, hemorragia, hipotensión, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, arritmia nodal, hipotensión postural, taquicardia supraventricular, síncope, varices, vasodilatación, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular.

Aparato Digestivo: Anorexia, colestiasis, colitis, úlcera duodenal, hemorragia esofágica, esofagitis, duodenitis, aumento de GGT, gastritis, gastroenteritis, hemorragia de encías, hematemesis, melena, úlcera péptica, absceso peridontal, hemorragia rectal, úlcera de estómago, edema de la lengua.

Sistema Endocrino: Diabetes mellitus.

Sistema Hemático y Linfático: Anemia, equimosis, anemia ferropénica, policitemia, púrpura.

Metabólicas y nutricionales: Aumento de la creatinina, gota, hiperlipemia, hiperuricemia.

Sistema Musculoquelético: Artralgia, dolor de huesos, bursitis.

Sistema Nervioso: Ansiedad, insomnio, neuralgias.

Aparato Respiratorio: Asma, epistaxis, hemoptisis, neumonía, sinusitis.

Piel y anexos: Piel seca, forunculosis, hipertrófia de la piel, urticaria.

Organos de los sentidos: Ambliopía, ceguera, conjuntivitis, diplopía, dolor de oído, hemorragia ocular, hemorragia retiniana, tinnitus.

Aparato Urogenital: Albuminuria, cistitis, frecuencia urinaria, hemorragia vaginal, vaginitis.

Otros eventos adversos reportados:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Agranulocitosis, anemia aplásica, granulocitopenia, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, tendencia al sangrado

Trastornos cardíacos: Torsades de pointes, prolongación del intervalo QTc (torsades de pointes y prolongación del intervalo QTc ocurrido en pacientes con trastornos cardíacos, por ejemplo bloqueo completo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca y bradiarritmia, cuando son tratados con Cilostazol).

Trastornos gastrointestinales: Hemorragia gastrointestinal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Dolor, dolor en el pecho, sofocos.

Trastornos hepatobiliares: Disfunción hepática, pruebas anormales de la función hepática, ictericia

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: Hematoma extradural y el hematoma subdural.

Laboratorio: Hiperglucemia, hiperuricemia, plaquetopenia, leucopenia, aumento de la urea, aumento de la presión arterial

Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia intracraneal, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Hemorragia pulmonar, neumonía intersticial

Piel y del tejido subcutáneo: Hemorragias subcutáneas, erupciones cutáneas y prurito incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, exantema cutáneo (dermatitis medicamentosa)

Trastornos vasculares: Trombosis subaguda (estos casos de trombosis subaguda ocurrieron en pacientes tratados con aspirina y uso de Cilostazol fuera del prospecto para la prevención de complicaciones trombóticas después de la colocación de stents coronarios)

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

- llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

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

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

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

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

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 30° C y en lugar seco.

PRESENTACION

Envase conteniendo 30 comprimidos.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.669

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico.