

cilostazol

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Comprimidos
50 mg e 100 mg

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cilostazol

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 50mg: embalagem com 30 ou 60 comprimidos.

Comprimidos de 100mg: embalagem com 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 50 mg contém:

cilostazol 50 mg
Excipientes: celulose microcristalina, amido, hipromelose, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 100 mg contém:

cilostazol 100 mg
Excipientes: celulose microcristalina, amido, hipromelose, dióxido de silício e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento de doença vascular periférica, para redução do sintoma da claudicação intermitente e na prevenção da recorrência de acidente vascular cerebral (AVC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos duplos-cegos (placebo-controlados) demonstraram que cilostazol aumenta a distância caminhada sem dor em pacientes com claudicação intermitente estável em cerca de três a quatro semanas. A capacidade do cilostazol em aumentar a distância caminhada sem dor em pacientes com claudicação intermitente estável foi avaliada em oito estudos clínicos, randomizados, placebo-controlados, duplos-cegos, com 12-24 semanas de duração, utilizando dosagens de 50-100 mg/d via oral (n = 303); 200 mg/d via oral (n = 998) e placebo (n = 973). A eficácia foi determinada principalmente pela mudança na distância máxima caminhada em relação ao basal (comparada à alteração com placebo) em um dos vários testes padrão de exercício em esteira rolante. Comparados aos pacientes tratados com placebo, os pacientes tratados com o cilostazol 50 mg ou 100 mg duas vezes ao dia por via oral apresentaram aumento estatisticamente significativo na distância caminhada tanto antes do início da dor de claudicação (distância caminhada livre de dor) quanto da distância antes dos sintomas limitantes do esforço sobreviver (distância máxima caminhada). O efeito do cilostazol na distância caminhada foi observado já no primeiro ponto de observação da terapia de duas a quatro semanas após o início da análise. Por meio de oito ensaios clínicos, a taxa de aumento da distância máxima caminhada pelos pacientes tratados com cilostazol, expressos como porcentagem média em relação ao basal foi de 28% a 100%. As alterações correspondentes no grupo placebo foram de -10% a 41%; segundo Beebe *et al.*(1999^a), Dawson *et al.* (1989^a).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este medicamento tem como substância ativa o cilostazol, derivado quinolinônico inibidor da fosfodiesterase celular (mais especificamente da fosfodiesterase tipo III). Sua fórmula empírica é $C_{20}H_{27}N_5O_2$ e seu peso molecular, 369,46. O cilostazol é 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) butoxi] -3,4-diidro-2(1H) -quinolinona. O cilostazol apresenta-se na forma de cristais brancos a quase brancos ou pó cristalino facilmente solúvel em etanol e metanol e praticamente insolúvel em água, ácido clorídrico 0,1 N e hidróxido de sódio.

Seu mecanismo de ação se dá pela inibição da ação da fosfodiesterase III e supressão da degradação da adenosina monofosfato (AMP) cíclico, com o conseqüente aumento de sua concentração nas plaquetas e vasos sanguíneos, produzindo inibição da agregação plaquetária e vasodilatação. O cilostazol inibe reversivelmente a agregação plaquetária induzida por uma variedade de estímulos, incluindo trombina, adenosina difosfato (ADP), colágeno, ácido aracdônico, epinefrina, e estresse de cisalhamento.

Os efeitos do cilostazol sobre os níveis lipídicos do sangue foram analisados nos pacientes que tomaram a medicação tanto nos estudos gerais como em ensaios específicos. Após 12 semanas, em comparação ao placebo, o cilostazol promoveu redução nos triglicérides de 29,3 mg/dL (15%) e aumento de 4,0 mg/dL (cerca de 10%) na lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), após uma dose oral diária de 200 mg de cilostazol.

O cilostazol tem influência na função cardiovascular. Produz dilatação dos leitos vasculares de forma não homogênea, com maior dilatação na artéria femoral do que na vertebral e na carótida ou mesentérica superior. As artérias renais não foram responsivas aos efeitos do cilostazol.

Foi observado que, em cachorros e macacos, essa substância aumentou os batimentos cardíacos, a força contrátil miocárdica e o fluxo sanguíneo coronário, bem como a automaticidade ventricular. A contratilidade ventricular esquerda foi aumentada nas doses requeridas para inibir a agregação plaquetária. A condução atrioventricular (AV) foi acelerada. Nos humanos, os batimentos cardíacos aumentaram proporcionalmente às doses em uma média de 5,1 a 7,4 batimentos/min em pacientes tratados com doses orais de 50 mg e 100 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Em 264 pacientes avaliados com monitoração por Holter, mais pacientes tratados com cilostazol tiveram aumento de extrasístoles ventriculares e de episódios de taquicardia ventricular não sustentada, comparados ao grupo placebo. Esse aumento não foi relacionado às doses utilizadas.

O cilostazol tem boa absorção após a administração oral. A presença de alimentos gordurosos aumenta sua absorção, com aumento aproximado de 90% na $C_{máx}$ e 25% na ASC. Sua biodisponibilidade absoluta não é conhecida. Ele é extensivamente metabolizado pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, principalmente a CYP3A4, e em extensão menor pela CYP2C19, com os metabólitos basicamente excretados pela urina. Dois metabólitos são ativos, com um metabólito apresentando mínimo de 50% da atividade farmacológica após administração do cilostazol. Seu perfil farmacocinético é aproximadamente dose-proporcional. O cilostazol e seus metabólitos ativos têm meia-vida aparente de eliminação de 11-13 horas. O cilostazol e seus metabólitos ativos se acumulam cerca de duas vezes com a administração crônica e alcançam níveis sanguíneos de estado de equilíbrio dentro de poucos dias. A farmacocinética do cilostazol e de seus metabólitos ativos principais foi similar em indivíduos saudáveis e em pacientes com claudicação intermitente devido à doença periférica arterial. A ligação do cilostazol às proteínas plasmáticas é de 95%-98%, predominantemente à albumina. A média porcentual de ligação para 3,4-deidro-cilostazol é de 97,4% e para o 4'-trans-hidroxi-cilostazol, de 66%. Insuficiência hepática leve não altera a ligação proteica.

A fração livre de cilostazol foi 27% maior nos indivíduos com comprometimento da função renal do que em indivíduos normais. Seu deslocamento das proteínas plasmáticas pela eritromicina, quinidina, varfarina e omeprazol não foi clinicamente significativo.

O cilostazol é eliminado predominantemente por metabolismo e subsequente excreção urinária de seus metabólitos. Estudos *in vitro* demonstraram que as principais isoenzimas envolvidas no metabolismo do cilostazol foram do sistema CYP3A4 e, em menor extensão, do CYP2C19. A enzima responsável pelo metabolismo do 3,4-deidro-cilostazol, o mais ativo dos metabólitos, não é conhecida. Após administração oral de 100 mg de cilostazol radiomarcado, 56% dos componentes encontrados no plasma foram o próprio cilostazol, sendo 15% como 3,4-deidro-cilostazol (4-7 vezes como ativo do cilostazol) e 4% como 4'-trans-hidroxi-cilostazol (um quinto como metabólito ativo). A principal via de eliminação foi pela urina (74%), com o remanescente excretado nas fezes (20%). Nenhuma quantidade mensurável de cilostazol inalterado foi excretada na urina, e menos de 2% da dose foi excretada como 3,4-deidro-cilostazol. Cerca de 30% da dose foi excretada na urina como 4'-trans-hidroxi-cilostazol. O remanescente foi excretado como outros metabólitos, nenhum deles excedendo 5%. Não houve evidência de indução de microenzimas hepáticas.

Idade e gênero: não foram identificadas diferenças significativas nos *clearances* orais do cilostazol e seus metabólitos, ajustados de acordo com o peso corpóreo, com relação à idade e/ou gênero nos pacientes na faixa etária de 50-80 anos.

Tabagistas: a análise farmacocinética populacional sugere que os fumantes apresentam redução de cerca de 20% da exposição ao cilostazol.

Insuficiência hepática: a farmacocinética do cilostazol e de seus metabólitos foi similar em indivíduos com doença hepática leve em relação aos saudáveis. Pacientes com comprometimento hepático moderado a grave não foram avaliados.

Insuficiência renal: a atividade farmacológica total do cilostazol e de seus metabólitos foi similar em indivíduos com insuficiência renal leve e moderada e em indivíduos normais. Na insuficiência renal avançada, ocorrem aumento dos níveis metabólicos e alteração da ligação proteica do composto principal e de seus metabólitos. A atividade farmacológica esperada, no entanto, baseada nas concentrações plasmáticas e na potência inibitória relativa do fármaco principal e de seus metabólitos mostrou-se pouco alterada. Pacientes em diálise não foram estudados, mas é improvável que o cilostazol possa ser removido eficientemente por diálise devido à sua alta ligação às proteínas plasmáticas (95%-98%).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cilostazol ou a qualquer componente de sua formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, distúrbios hemostáticos, úlcera péptica hemorrágica ou hemorragia intracraniana.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As consequências do uso prolongado de inibidores da fosfodiesterase III em pacientes que não apresentam insuficiência cardíaca ainda não foram estabelecidas. Estudos com duração de cerca de seis meses mostraram que, nesse período, os pacientes permaneceram relativamente estáveis. O risco relativo calculado de morte de 1,2 apresentou limite de confiança de 95% (0,5-3,1). Foram reportados casos raros de trombocitopenia ou leucopenia evoluindo para agranulocitose quando o cilostazol não foi imediatamente descontinuado. A agranulocitose, no entanto, foi reversível com a descontinuação do cilostazol.

É recomendado cuidado especial em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave.

Pacientes com insuficiência renal com *clearance* de creatinina menor do que 25 mL/min devem ser cuidadosamente acompanhados.

Uso em idosos: em estudo realizado com um total de 2.274 pacientes, dos quais 56% acima de 65 anos de idade e, 16% acima de 75 anos, não foram observadas diferenças com relação à eficácia e à segurança entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens. Outro estudo clínico não identificou diferença nas respostas entre pacientes idosos e jovens; porém, uma eventual maior sensibilidade em alguns idosos não pode ser descartada. Estudos farmacocinéticos não revelaram nenhum efeito relacionado à idade quanto à absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do cilostazol e seus metabólitos. Cilostazol poderá ser utilizado em pacientes com mais de 65 anos, desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução: a administração de uma dieta contendo cilostazol em machos e fêmeas de ratos e camundongos por mais de 104 semanas com doses de 500 mg/kg/d em ratos e 1.000 mg/kg/d em camundongos não revelou nenhuma evidência de potencial carcinogênico. As doses máximas administradas tanto nos estudos com ratos quanto com camundongos foram, com base na exposição sistêmica básica, menores do que a exposição humana à dose máxima recomendada do fármaco. O cilostazol demonstrou-se negativo para mutação genética bacteriana, reparo de DNA bacteriano, mutação genética de células de mamíferos e ensaios *in vivo* de anomalia cromossômica em células de medula óssea de ratos, mas foi associado a aumento significativo de anomalias cromossômicas em ensaios *in vitro* com células ovarianas de hamsters chineses. Não afetou a fertilidade ou o desempenho de acasalamento dos ratos machos e fêmeas em doses maiores como 1.000 mg/kg/d. Nessa dose, as exposições sistêmicas (ASCs) do cilostazol livre foram menores do que 1,5 vez em machos e cerca de cinco vezes em fêmeas a exposição à dose máxima humana recomendada.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Em estudo de desenvolvimento de toxicidade em ratos, a dose oral de 1.000 mg/kg/d de cilostazol foi associada à redução do peso fetal e aumento da incidência de anomalias cardiovasculares, renais e esqueléticas (anomalias do septo interventricular, arco aórtico e da artéria subclávia, dilatação renal pélvica, 14ª costela e ossificação retardada). Nessa dose, a exposição sistêmica ao cilostazol livre em ratas não prenhas foi cerca de cinco vezes a exposição humana na dose máxima recomendada. Incidência aumentada de defeitos do septo interventricular e ossificação retardada foram também observadas com doses de 150 mg/kg/d (cinco vezes a dose máxima recomendada em humanos com base na exposição sistêmica). Em estudo de toxicidade em coelhos, incidência aumentada de retardo da ossificação do esterno foi observada em doses tão baixas quanto 150 mg/kg/d. Em coelhas não prenhas que receberam 150 mg/kg/d, a exposição ao cilostazol livre foi consideravelmente mais baixa do que a observada nos humanos na dose máxima recomendada e a exposição ao 3,4-deidro-cilostazol foi escassamente detectável. Quando o cilostazol foi administrado em ratos durante o final da gravidez e lactação, foi observada incidência aumentada de natimortos e redução de peso da prole nas doses de 150 mg/kg/d (cinco vezes a dose máxima recomendada em humanos com base na exposição sistêmica). Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Lactação: em experimentos animais (ratos), foi relatada a transferência do cilostazol para o leite. Por causa do risco potencial aos lactentes, deve ser avaliada a interrupção da amamentação ou a descontinuação do cilostazol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Cilostazol é extensivamente metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Deve-se ter cautela na coadministração com inibidores da CYP3A4 (como cetoconazol e eritromicina) ou inibidores da CYP2C19 (como omeprazol). O diltiazem aumenta a concentração plasmática do cilostazol e de seus metabólitos. Entretanto, o cilostazol parece não causar aumento dos níveis plasmáticos de fármacos metabolizados pelo CYP3A4. Pode ocorrer aumento de tendência hemorrágica com anticoagulantes, antiagregantes plaquetários, agentes trombolíticos e prostaglandina E₁.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Os comprimidos de cilostazol 50 mg são circulares, de cor branca, biconvexo, liso em ambas as faces.

Os comprimidos de cilostazol 100 mg são circulares, de cor branca, biconvexo, liso em uma face e logo “Achē” em outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem recomendada é de 50 mg ou 100 mg duas vezes ao dia, conforme orientação médica.

Deve-se considerar a dose de 50 mg duas vezes ao dia quando houver coadministração com inibidores do CYP3A4, como cetoconazol, itraconazol, eritromicina e diltiazem, e com inibidores do CYP2C19, como omeprazol. Pacientes com insuficiência renal classe III ou mais avançada também devem utilizar a dose de 50 mg duas vezes ao dia como padrão.

Cilostazol deve ser tomado com um copo de água em jejum ou respeitando o intervalo de meia hora antes ou duas horas após o café da manhã ou jantar, conforme orientação médica.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns (> 10%): cefaleia, diarreia. Dor abdominal, dor nas costas e infecção. Palpitação e taquicardia. Fezes amolecidas, dispepsia, flatulência e náusea. Edema periférico. Mialgia. Tontura e vertigem. Tosse aumentada, faringite e rinite.

Reações comuns (> 1% e ≤ 10%): calafrios, edema de face ou língua, febre, edema generalizado, mal-estar, rigidez do pescoço, dor pélvica e hemorragia retroperitoneal. Fibrilação atrial, *flutter* atrial, infarto cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, arritmia nodal, edema periférico, hipotensão arterial, hipotensão postural, hemorragia, taquicardia supraventricular, síncope, varizes, vasodilatação, extrassístolias ventriculares e taquicardia ventricular. Anorexia, colelitíase, colite, úlcera duodenal, duodenite, hemorragia esofágica, esofagite, aumento de gama GT, gastrite, gastroenterite, hemorragia gengival, hematêmese, melena, úlcera péptica, abscesso periodontal, hemorragia retal, úlcera gástrica e glossite. Diabetes mellitus. Anemia, equimose, anemia ferropriva, policitemia, eritrocitose e púrpura. Aumento de creatinina, gota, dislipidemia e hiperuricemia. Artralgia, dor óssea e bursite. Ansiedade, insônia e neuralgia. Asma, epistaxe, hemoptise, pneumonia e sinusite. Pele seca, furunculose, hipertrofia cutânea e urticária. Ambliopia, cegueira, conjuntivite, diplopia, dor de ouvido, hemorragia ocular, hemorragia retiniana e tinnitus. Albuminúria, cistite, urgência urinária, hemorragia vaginal e vaginite.

Relatos de eventos adversos pós-comercialização: dor, dor no peito e ondas de calor. Torsades de pointes, prolongamento do intervalo QTc (ocorreram em pacientes cardíacos, como bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca e bradiarritmia. O cilostazol foi utilizado em indicação não aprovada devido à sua ação inotrópica positiva). Trombose subaguda ocorreu em pacientes que utilizaram o cilostazol em indicação não aprovada para a prevenção de complicação trombótica após a colocação de *stent* coronário. Hemorragia gastrointestinal. Disfunção hepática, anormalidades nos testes funcionais e icterícia. Agranulocitose, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia e tendência hemorrágica. Hemorragia intracraniana e acidente vascular cerebral. Hemorragia pulmonar e pneumonia intersticial. Hemorragia subcutânea, prurido, erupções cutâneas incluindo síndrome de Stevens-Johnson, erupção farmacocutânea e dermatite medicamentosa. Em complicações de procedimento ou envenenamento foram descritos hematoma extradural e subdural. Foram citados ainda aumento da glicose sanguínea, do ácido úrico sanguíneo, redução da contagem de plaquetas, redução da contagem das células brancas e aumento da ureia sanguínea.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados sobre superdosagem do cilostazol em humanos são limitados.

Os sinais e sintomas de superdose aguda podem ser antecipados pelos seguintes efeitos farmacológicos: cefaleia intensa, diarreia, hipotensão, taquicardia e possivelmente arritmias cardíacas. O paciente deve ser cuidadosamente observado e, se necessário, deve

receber tratamento de suporte. A DL₅₀ oral em cães é maior do que 2,0 g/kg e em ratos é maior do que 5,0 g/kg. Devido à alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas é improvável que o cilostazol possa ser removido por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0553.

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Ou

Embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/10/2020	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	28/09/2020	3314870/20-8	10506 – GENÉRICO – Modificação Pós-Registro - CLONE		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos de 50 mg
04/04/2019	0303559/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2018	0959658/18-5	1959 – GENÉRICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/12/2018	VP III – Dizeres Legais VPS 9. Reações Adversas III – Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos de 50 e 100 mg
27/09/2018	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS - Interações Medicamentosas - Cuidados de armazenamento - Posologia e modo de usar	VP/VPS	Comprimidos de 50 e 100 mg

05/07/2013	0542309/13-1	10459- GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Comprimidos de 50 e 100 mg
------------	--------------	-------------------------------------------------------------------------------	----	----	----	----	--------------------------------------	--------	-------------------------------