



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **8435**

BUENOS AIRES, 15 DIC 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006659-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PLETAAL 50 - PLETAAL 100 / CILOSTAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50 mg - CILOSTAZOL 100 mg, autorizado por el Certificado N° 45.746.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 103 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **8435**

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 21 a 62, desglosando de fojas 21 a 34, para la Especialidad Medicinal denominada PLETAAL 50 - PLETAAL 100 / CILOSTAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50 mg - CILOSTAZOL 100 mg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.746 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006659-13-4

DISPOSICIÓN N° **8435**

nc

15.

2


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PLETAAL® 50
PLETAAL® 100
Cilostazol
Comprimidos

Venta bajo receta

Industria japonesa

FORMULA:

Cada comprimido de PLETAAL® 50 contiene: Cilostazol 50 mg. Excipientes: (Celulosa Cristalina, Almidón de Maíz, Carboximetilcelulosa Cálcica, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Estearato de Magnesio) c.s.

Cada comprimido de PLETAAL® 100 contiene: Cilostazol 100 mg. Excipientes: (Celulosa Cristalina, Almidón de Maíz, Carboximetilcelulosa Cálcica, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Estearato de Magnesio) c.s.

DESCRIPCIÓN:

PLETAAL® es un comprimido de color blanco. Los comprimidos de PLETAAL® llevan grabados un código de identificación:

PLETAAL® 50 mg OG31

PLETAAL® 100 mg OG30

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

PLETAAL® es un agente antiagregante plaquetario y vasodilatador periférico.

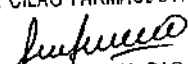
INDICACIONES:

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



Dr. Luis A. Fillego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur



JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA



Prevención del infarto cerebral recurrente (excluyendo embolismo cerebral cardiogénico).

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas

El cilostazol y varios de sus metabolitos son inhibidores de la fosfodiesterasa III que suprimen la degradación AMP cíclico (AMPC), produciendo un aumento de AMPC en una variedad de tejidos que incluyen las plaquetas y los vasos sanguíneos. Esto conduce a la inhibición de la agregación plaquetaria a través de una variedad de estímulos, y a la vasodilatación. PLETAAL® posee un efecto vasodilatador no homogéneo sobre los diferentes lechos vasculares.

Posee un efecto mayor sobre los lechos femorales que sobre los vertebrales, carotídeos o mesentéricos superiores, y no posee efectos sobre las arterias renales. En perros y monos, cilostazol aumentó la frecuencia cardíaca, la fuerza contráctil del miocardio, el flujo sanguíneo coronario y la automaticidad ventricular. La condición A-V fue acelerada.

En los seres humanos, 50 y 100 mg de PLETAAL® dos veces al día aumentó la frecuencia cardíaca en 5 y 7 latidos por minuto, respectivamente. En un estudio de monitoreo Holter, los pacientes tratados con PLETAAL® tuvieron más aumentos en latidos prematuros ventriculares y episodios de taquicardia ventricular no sostenida al compararlo con placebo.

Toxicidad Cardiovascular: Al igual que con otros agentes inotrópicos y vasodilatadores positivos, cilostazol produjo lesiones cardiovasculares en perros incluyendo hemorragia del endocardio, deposición de hemosiderina y fibrosis en el ventrículo izquierdo, hemorragia en la pared atrial derecha y lesiones en las arterias coronarias incluyendo hemorragia y necrosis del músculo liso, espesamiento íntimo, arteritis y periarteritis. Tales lesiones no se observaron en ratas ni monos y se consideran específicas de la especie.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: Cilostazol se absorbe por vía oral, con una concentración máxima (T_{max}) alcanzada dentro de las dos horas. Después de la administración oral de dosis únicas de cilostazol 100mg a individuos sanos normales en ayunas, la concentración plasmática de cilostazol se elevó a un nivel máximo de 763.9ng/ml en 3 horas. La vida media plasmática de medicamentos estimada mediante un modelo de dos compartimientos fue de 2,2 horas en la fase α y de 18,0 horas en la fase β . Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. Una comida rica en grasa aumentó la absorción con un

Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNICA

8435

ORIGINAL



aumento del 90% en la concentración máxima (C_{max}) y un aumento del 25% en AUC. La administración de una dosis oral única de cilostazol 50mg después de una comida se asoció con un aumento de 2,3 veces en la C_{max} y de 1,4 veces en la AUC_{inf} comparado con la administración en ayunas.

Distribución : La eliminación de la vida media de cilostazol y sus metabolitos es de 11-13 horas. Cilostazol se une a la proteína en un 95-98%, predominantemente a la albúmina. El deterioro hepático leve no afecta la unión a la proteína, pero el deterioro renal severo aumentó la fracción libre en un 27%.

Metabolismo: Cilostazol es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 citosomal y en menor medida por CYP2D6 y CYP2C19. La CYP3A4 es inhibida por una variedad de drogas, incluyendo ketoconazol, itraconazol, eritromicina y diltiazem. La CYP2C19 es inhibida por una variedad de drogas, incluyendo omeprazol. Después de la administración oral de 100 mg de cilostazol radiomarcado, el plasma contiene 56% de cilostazol, 3,4-deshidro-cilostazol al 15% (4-7 veces más activo que el compuesto madre) y 4'-trans-hidroxi-cilostazol (un quinto tan activo como cilostazol). Se desconoce la enzima responsable del metabolismo del metabolito más activo 3,4-deshidro-cilostazol.

Excreción: No se hallan cantidades de cilostazol inalterado en la orina que puedan medirse; la excreción consta en gran parte de metabolitos. El 74% de los metabolitos se encuentra en la orina, el 20% en las heces.

Farmacocinética en pacientes de edad avanzada

No se halló efecto significativo de la edad sobre la farmacocinética de cilostazol o sus metabolitos en un rango de 50-80 años de edad.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal

La actividad farmacológica de cilostazol y sus metabolitos fue similar en los pacientes con deterioro renal leve a moderado y personas normales. El deterioro renal severo aumentó los niveles del metabolito y disminuyó la unión de cilostazol a la proteína. La actividad farmacológica fue levemente modificada.

Dr. Luis A. Piñero
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNICA



Las administración oral repetida de PLETAAL® a una dosis diaria de 100 mg durante 8 días en pacientes con insuficiencia renal severa mostró disminuciones en las concentraciones plasmáticas de cilostazol (C_{max} en 29% y AUC en 39%) y marcados incrementos en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo 4'-trans-hidroxi-cilostazol (C_{max} en 173% y AUC en 209%) comparado con la administración en individuos sanos normales. Sin embargo las concentraciones de cilostazol y 4'-trans-hidroxi-cilostazol en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron similares a las de los individuos normales.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de cilostazol y sus metabolitos en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada fueron similares (C_{max} disminuida en 7%, AUC incrementada en 8%) en comparación con las personas sanas. No se han estudiado pacientes con trastornos hepáticos moderados o severos.

POSOLOGÍA (DOSIS) y MÉTODO de ADMINISTRACIÓN

Adultos y Pacientes geriátricos: 100 mg dos veces al día, por vía oral. La dosis puede ajustarse según la edad del paciente y la severidad de los síntomas.

Se debe considerar una reducción de la dosis cuando PLETAAL® se co-administra con inhibidores del citocromo P450 (CYP), CYP3A4, tal como eritromicina, ketoconazol, itraconazol, e diltiazem o al co-administrar con un inhibidor del CYP2C19 tal como por ejemplo omeprazol.

Niños: No se ha estudiado la droga en niños.

Deterioro Hepático: Cilostazol es metabolizado extensamente por las enzimas hepáticas. La farmacocinética del cilostazol y sus metabolitos en pacientes con deterioro hepático leve fue similar a la de los pacientes normales. No se han estudiado pacientes con deterioro hepático moderado a severo.

Deterioro renal: La actividad farmacológica del cilostazol y sus metabolitos fue similar en los pacientes con deterioro renal leve (aclaramiento de creatinina 50-89 ml/min) y moderado (aclaramiento de creatinina 26-49 ml/min) a la de los pacientes normales. El deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina <25 ml/min) aumenta los niveles del metabolito y disminuye la unión a la proteína de la droga madre y metabolitos.

Dr. Luis A. Pileg,
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

8435

ORIGINAL



CONTRAINDICACIONES:

Insuficiencia cardíaca congestiva: PLETAAL® es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, y se halla que las drogas de esta clase disminuyen la sobrecarga en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (clase III/IV) severa.

Trastornos Hemostáticos o Sangrado Patológico Activo, tal como por ejemplo úlcera péptica sangrante y sangrado intracraneal, hemofilia, aumento de la fragilidad capilar, hemorragia del tubo digestivo, hemorragia de las vías urinarias, hemoptisis y hemorragia del cuerpo vítreo. PLETAAL® inhibe la agregación plaquetaria de un modo reversible.

Hipersensibilidad a cualquier componente de PLETAAL®.

Mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO:

Los efectos de PLETAAL® sobre el infarto cerebral no han sido estudiados en pacientes con infarto cerebral asintomático.

Se aconseja tener precaución especial cuando se use PLETAAL® en los siguientes pacientes:

Pacientes con infarto cerebral: PLETAAL® no debe administrarse a pacientes con infarto cerebral hasta que su condición no se haya estabilizado.

Cuando PLETAAL se administra a pacientes con infarto cerebral, la administración debe realizarse con precaución debido a la posible interacción con otros medicamentos, por ejemplo, los antiplaquetarios. En pacientes con infarto cerebral asociado a hipertensión arterial, la presión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con PLETAAL®

Pacientes con estenosis coronaria: Si un excesivo incremento en la proporción del pulso es observado en pacientes con estenosis de las arterias coronarias durante el tratamiento con Pletaal® la dosis debe ser reducida o la droga discontinuada y tomar medidas correctivas apropiadas dado que el incremento en la proporción del pulso podría inducir angina de pecho.

Dr. Luis A. Piiego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CÓ-DIRECTORA TÉCNICA

Deterioro renal severo: aclaramiento de creatinina ≤ 25 ml/min. Puede agravarse la pérdida de la función renal y aumentar las concentraciones sanguíneas de los metabolitos de cilostazol.

Deterioro hepático severo: Puede aumentar la concentración sanguínea de cilostazol

Uso con otros agentes antiplaquetarios: PLETAAL® inhibe la agregación plaquetaria pero de un modo reversible. Se aconseja tener precaución en pacientes con riesgo de sangrado de procesos quirúrgicos o patológicos. La agregación plaquetaria se normaliza dentro de las 96 horas de la suspensión del tratamiento con PLETAAL®.

Se aconseja tener precaución en pacientes que reciben tanto cilostazol como cualquier otro agente antiplaquetario, o en pacientes con trombocitopenia.

Pacientes con diabetes mellitus o alteración de la tolerancia a la glucosa: Pueden presentarse eventos adversos hemorrágicos.


Reacciones adversas hematológicas: Se han informado casos poco frecuentes de leucopenia que avanza a agranulocitosis cuando no se discontinúa inmediatamente cilostazol. Sin embargo, la agranulocitosis fue reversible con la suspensión de cilostazol.

INTERACCIÓN CON ALIMENTOS Y OTRAS DROGAS:

Efecto de los alimentos (resultados del Estudio: 2 estudios japoneses + 1 estudio estadounidense) Una comida rica en grasas aumentó la absorción del cilostazol, con aproximadamente un aumento del 90% en la C_{max} y un aumento del 25% en el AUC.

Efecto de Anticoagulantes, Antiagregantes plaquetarios, Trombolíticos y Prostaglandinas o sus derivados:

Si se produce una hemorragia, la diátesis hemorrágica puede aumentar. Deben emplearse pruebas de coagulación u otros procedimientos de monitoreo adecuados cuando PLETAAL® se usa en combinación con estos medicamentos para minimizar el riesgo de reacciones adversas como hemorragia.



Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur



JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNICA

Clopidogrel: la co-administración aumentó significativamente el AUC del metabolito deshidro-2-cilostazol en un 24%. Si bien no puede determinarse si hubo un efecto aditivo sobre los tiempos de sangrado durante la administración concomitante con cilostazol y clopidogrel, se aconseja tener precaución para controlar los tiempos de sangrado en intervalos durante la co-administración de cilostazol y clopidogrel.

Aspirina: la co-administración a corto plazo (≤ 4 días) de PLETAAL[®] y aspirina que produjo pequeños aumentos en los niveles plasmáticos de cilostazol y sus metabolitos activos junto con un aumento del 23-37% en la inhibición de ADP indujeron la agregación plaquetaria *ex vivo* en comparación con los obtenidos ya sean con la aspirina o PLETAAL[®] solo.

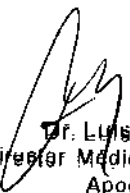
La co-administración a corto plazo (≤ 4 días) de la aspirina con PLETAAL[®] aumentó en un 20% la inhibición de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por el ácido araquidónico en comparación con PLETAAL[®] solo, y en un 48% en comparación con la aspirina sola. Sin embargo, la co-administración a corto plazo de la aspirina con PLETAAL[®] no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre PT, PTT, o tiempo de sangrado en comparación con la aspirina sola. Los estudios del uso concomitante de 150 mg de PLETAAL[®] dos veces al día más aspirina (80-150 mg) mostraron que con esa dosis no hubo aumento en los eventos hemorrágicos.

Warfarina: La farmacocinética y los efectos sobre el tiempo de protrombina de una dosis única de 25 mg de warfarina no fueron afectados por la administración de dos veces al día de PLETAAL[®] 100 mg.

Sin embargo, se aconseja tener precaución en pacientes que reciben tanto cilostazol como cualquier agente anticoagulante.

Inhibidores de las Enzimas del Citocromo P-450 (CYP): Los efectos de PLETAAL[®] pueden potenciarse cuando se lo usa en combinación con estos medicamentos. En caso de coadministración con estos medicamentos debe reducirse la dosis de PLETAAL[®] o iniciar el tratamiento a una dosis más baja.

El cilostazol es extensamente metabolizado por las enzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4, y en menor medida por CYP2D6 y CYP2C19. Se ha mostrado que los inhibidores de CYP3A4, tales como: itraconazol, eritromicina, diltiazem, ritonavir y ketoconazol, y los inhibidores de CYP2C19 tales como: omeprazol, aumentan los niveles sanguíneos de cilostazol y/o


Dr. Luis A. Piiego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

sus metabolitos. El cilostazol no tuvo efecto sobre los niveles sanguíneos de la lovastatina que es altamente sensible a la inhibición de CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A4:

Jugo de pomelo: (inhibidor de CYP3A4) La co-administración de cilostazol con jugo de pomelo no influyó significativamente en el metabolismo o farmacocinética de cilostazol y por lo tanto no es necesario evitarlo o adecuarlo mediante la reducción de la dosis de cilostazol.

Ketoconazol: (un fuerte inhibidor de CYP3A4) aumenta significativamente la exposición sistémica al cilostazol e inhibe el metabolismo secuencial. La inhibición del metabolismo de cilostazol por ketaconazol aumentó la C_{max} y el AUC de 4'-trans-hidroxi-cilostazol en un 38% y 57%, respectivamente.

Diltiazem: (un inhibidor de CYP3A4 moderadamente fuerte) aumentó el AUC de cilostazol en un 53% (sobre la base de los análisis farmacocinéticos de la población).

Eritromicina: (inhibidor de CYP3A4 moderadamente fuerte) aumentó el AUC de cilostazol en un 73% y la de 4'-trans-hidroxi-cilostazol en un 141%.

Inhibidores de CYP2C19:

Omeprazol: (inhibidor de CYP2C19) aumentó el AUC de cilostazol en un 26% y la del metabolito 3,4-deshidro-cilostazol en un 69%.

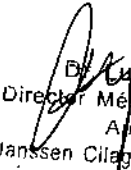
Inhibidores de CYP2D6:

Quinidina: (inhibidor de CYP2D6) Un dosis única de 200 mg no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de una dosis única de 100 mg de cilostazol.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

Los *Estudios de Carcinogenicidad* fueron negativos en ratas y ratones.

Los *Estudios de Mutagenicidad* fueron negativos en la mutación bacteriana génica, reparación del ADN bacteriano, mutación génica de la célula mamífera y aberraciones cromosómicas de médula


Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

8435

ORIGINAL



ósea *in vivo* del ratón. Sin embargo, la droga aumentó las aberraciones cromosómicas en el ensayo de célula ovárica del hámster chino *in vitro*.

Estudios de Teratogenicidad y Reproducción: Las dosis altas no tuvieron efecto sobre la fertilidad o rendimiento del apareamiento, pero en las ratas preñadas estuvieron asociadas con la disminución del peso del feto y el aumento de incidencias de las anormalidades cardiovasculares, renales y esqueléticas (anormalidades del septum ventricular, arteria subclavia y arco aórtico, dilatación pélvica renal, costilla 14 y retardo de osificación). En las conejas preñadas, el retardo de osificación del esternón se observó en la cría.

USO EN EL EMBARAZO Y EL PARTO:

PLETAAL[®] no debe utilizarse en mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas. Los estudios de animales realizados en ratas y conejas preñadas a las que se les administró con 150 mg/kg han mostrado un aumento de la incidencia de las anormalidades del feto incluyendo retardo de la osificación y defectos del septum ventricular. Al administrarse en la última etapa del embarazo, la misma dosis se asoció con un aumento en la incidencia de los partos de fetos muertos y bajo peso de las crías al nacer.

USO DURANTE LA LACTANCIA

Este medicamento debe interrumpirse durante la lactancia materna. Los estudios en rata mostraron que PLETAAL[®] se excreta en la leche de las ratas durante el período de lactancia.

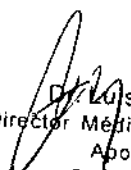
USO EN LA EDAD AVANZADA

Los pacientes de edad avanzada pueden ser fisiológicamente más sensibles a PLETAAL[®], que los pacientes más jóvenes. En los pacientes de edad avanzada la prescripción de este medicamento puede requerir una reducción de la dosis.

USO PEDIÁTRICO

No se ha establecido el uso seguro de PLETAAL[®] en lactantes de bajo peso al nacer, recién nacidos, lactantes, niños de corta edad y niños en general. (La experiencia clínica es insuficiente para estas poblaciones)

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIAS:


Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA




No existen estudios controlados de los efectos de PLETAAL® sobre la capacidad de conducir. Algunos pacientes han informado mareos o vértigo mientras tomaban PLETAAL®, y se debe aconsejar a tales pacientes no conducir ni operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Se informaron reacciones adversas, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, en 436 (8,92%) de un total de 4.890 pacientes que recibieron PLETAAL®. (Las cifras corresponden a los casos totales informados desde el momento de la aprobación inicial hasta el momento de completarse la reevaluación y aprobarse la indicación adicional de PLETAAL® comprimidos 50 y 100 mg.) Las siguientes reacciones adversas incluyen aquellas reacciones informadas sin datos concernientes a la incidencia posterior a la introducción del medicamento en el mercado.

Reacciones adversas clínicamente significativas

- *Insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, angina de pecho y taquicardia ventricular (incidencia desconocida*)*: Este medicamento puede causar insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, angina de pecho y taquicardia ventricular. Si se observan signos de estas reacciones adversas, debe suspenderse el medicamento y adoptarse las medidas adecuadas.
- *Hemorragia*:
 - Hemorragias intracraneales, como la hemorragia cerebral (incidencia desconocida*): Pueden presentarse hemorragias intracraneales, como la hemorragia cerebral (los síntomas tempranos de la hemorragia intracraneal incluyen cefalea, náuseas, vómitos, trastornos de la conciencia y hemiplejía). Si aparece alguno de esos síntomas, debe suspenderse el medicamento y adoptarse las medidas adecuadas.
 - Hemorragia pulmonar (incidencia desconocida*), hemorragia del tubo digestivo, epistaxis, y hemorragia del fondo del ojo (< 0,1%): Puede presentarse hemorragia pulmonar, hemorragia del tubo digestivo, epistaxis, y hemorragia del fondo del ojo. Si aparece alguno de esos síntomas, debe suspenderse el medicamento y adoptarse las medidas adecuadas.
- *Úlceras gástricas o duodenales (< 0,1%)*: Pueden presentarse úlceras gástricas o duodenales con hemorragia. Estos pacientes deben recibir un monitoreo cuidadoso. Si se observan signos de estas reacciones adversas, debe suspenderse el medicamento y adoptarse las medidas adecuadas.


Dr. Luis A. Pineda
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

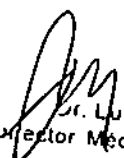
- *Pancitopenia, agranulocitosis (incidencia desconocida*) y trombocitopenia (< 0,1%):* Puede presentarse pancitopenia, agranulocitosis y trombocitopenia. Los pacientes deben recibir un monitoreo cuidadoso. Si se observan signos de estas reacciones adversas, debe suspenderse el medicamento y adoptarse las medidas adecuadas.
- *Neumonía intersticial (incidencia desconocida*):* Puede presentarse neumonía intersticial acompañada de fiebre, tos, disnea, radiografía de tórax anormal y eosinofilia. Si aparecen signos de neumonía intersticial, debe suspenderse el medicamento y adoptarse las medidas adecuadas, incluyendo la administración de la hormona corticotropina.
- *Disfunción hepática (0,1% a < 5%) e ictericia (incidencia desconocida*):* Puede presentarse disfunción hepática, indicada por una elevación de la AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, o LDH, e ictericia. Estos pacientes deben recibir un monitoreo cuidadoso. Si se observan signos de disfunción hepática, debe suspenderse el medicamento y adoptarse las medidas adecuadas.
- *Insuficiencia renal aguda (incidencia desconocida*):* Puede presentarse insuficiencia renal aguda. Los pacientes deben recibir un monitoreo cuidadoso, que incluya pruebas de la función renal. Si se observan signos de insuficiencia renal aguda, debe suspenderse el medicamento y adoptarse las medidas adecuadas.

Nota: En un estudio clínico destinado a evaluar la eficacia de PLETAAL® para prevenir el infarto cerebral recurrente, se informó angina de pecho en 6 de 516 (1,16%) pacientes (independientemente de la relación con el medicamento).

*No se obtuvo información concierne a la incidencia debido a que las reacciones adversas fueron informadas voluntariamente o se produjeron fuera de Japón.

Otras reacciones adversas

Incidencia Sistema del cuerpo	0,1% a < 5%	< 0.1%	Incidencia desconocida*
Hipersensibilidad ⁽¹⁾	Erupción cutánea	Erupción, urticaria y prurito	Fotosensibilidad y eritema
Cardio-vascular ⁽²⁾	Palpitaciones,** taquicardia y sofocos	Aumento de la presión arterial	Arritmias, incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles supraventriculares y ventriculares, y descenso de la presión arterial


Dr. Luis A. Pili
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur



JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNICA



Psico-Neurológico ⁽²⁾	Cefalea/cefalea opresiva,** mareos, insomnio, y entumecimiento	Somnolencia, temblores y rigidez en los músculos del hombro	Síncope/pérdida transitoria de la conciencia
Gastro-intestinal	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, acidez, y distensión abdominal	Disgeusia	Sed
Hematológico		Anemia y leucopenia	Aumento de los eosinófilos
Diátesis hemorrágica	Hemorragia subcutánea	Hematuria	
Hepático	Elevación de la AST (GOT), ALT (GPT), fosfatasa alcalina y LDH		
Renal		Aumento del nitrógeno ureico en sangre, la creatinina y el ácido úrico, polaquiuria	Trastornos de la micción
Otros	Sudor, edema, y dolor torácico	Aumento del azúcar en sangre, acúfenos, dolor, malestar general, debilidad, conjuntivitis, fiebre, alopecia, mialgia	

1) Si se observa alguno de estos signos o síntomas, debe suspenderse el medicamento.

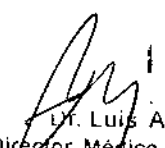
2) Si se observa alguno de estos signos o síntomas, debe reducirse la dosis, suspenderse el medicamento o tomar otras medidas adecuadas.

*No se obtuvo información relacionada con la incidencia debido a que las reacciones adversas fueron informadas voluntariamente o se produjeron fuera de Japón.

** En un estudio clínico destinado a evaluar la eficacia de PLETAAL para prevenir el infarto cerebral recurrente, las incidencias de "cefalea y cefalea opresiva" y "palpitaciones" fueron de 63/520 (12,1%) y 27/520 (5,2%), respectivamente.

SOBREDOSIS:

La LD₅₀ oral de cilostazol fue > 5g/kg en ratones y ratas y >2 g/kg en perros.


Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNICA



Existe información limitada sobre la sobredosis aguda. Una paciente que informó haber aumentado su dosis de PLETAAL® a 400 mg/día, experimentó cefaleas y palpitaciones.

Los siguientes signos y síntomas de una sobredosis aguda pueden anticiparse en base al mecanismo de acción de la droga y observarse efectos adversos en las dosis recomendadas: cefalea severa, diarrea, taquicardia, arritmias cardíacas e hipotensión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Asistencial más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 658-7777

CONDICION DE ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente, en lugar seco.

PRESENTACION:

PLETAAL® 50 mg: envases con 20 y 40 comprimidos.

PLETAAL® 100 mg: envases con 20 y 40 comprimidos.

PLETAAL® es un medicamento de venta bajo receta y debe usarse según prescripción médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japón

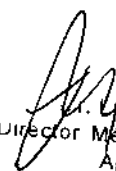
Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A.


Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.746

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico.


Luis A. Pley,
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA



Existe información limitada sobre la sobredosis aguda. Una paciente que informó haber aumentado su dosis de PLETAAL® a 400 mg/día, experimentó cefaleas y palpitaciones.

Los siguientes signos y síntomas de una sobredosis aguda pueden anticiparse en base al mecanismo de acción de la droga y observarse efectos adversos en las dosis recomendadas: cefalea severa, diarrea, taquicardia, arritmias cardíacas e hipotensión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Asistencial más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 658-7777

CONDICION DE ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente, en lugar seco.

PRESENTACION:

PLETAAL® 50 mg: envases con 20 y 40 comprimidos.

PLETAAL® 100 mg: envases con 20 y 40 comprimidos.

PLETAAL® es un medicamento de venta bajo receta y debe usarse según prescripción médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japón

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

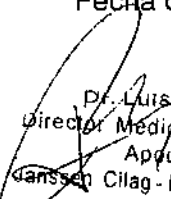
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.746

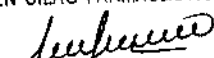
Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:


Dr. Luis A. Pieggs
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur



JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.


FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TECNICA