



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-07979228-APN-DGA#ANMAT

VISTO el N° EX-2022-07979228-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ECZANE PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CILOSTANE / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50 mg – 100 mg; aprobado por Certificado N° 57.711.

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, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma ECZANE PHARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CILOSTANE / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50 mg – 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-52924717-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-52923516-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.711, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

N° EX-2022-07979228-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.07.22 14:56:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.22 14:56:13 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

CILOSTANE

CILOSTAZOL 50 mg 100 mg

Comprimidos

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA

Fórmulas Cualicuantitativas

Composición Cilostane 50 mg

Cada comprimido de Cilostane 50 mg contiene: Cilostazol 50.0 mg. Excipientes: glicolato de almidón sódico 6.0 mg, celulosa microcristalina 20.0 mg, lactosa hidratada 67.2 mg, lauril sulfato de sodio 0.8 mg, polivinilpirrolidona 4.5 mg, estearato de magnesio 1.5 mg.

Composición Cilostane 100 mg

Cada comprimido de Cilostane 100 mg contiene: Cilostazol 100.0 mg. Excipientes: glicolato de almidón sódico 12.0 mg, celulosa microcristalina 40.0 mg, lactosa hidratada 134.4 mg, lauril sulfato de sodio 1.6 mg, polivinilpirrolidona 9.0 mg, estearato de magnesio 3.0 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Cilostazol es un agente vasodilatador periférico y antiagregante plaquetario.

INDICACIONES

Cilostazol está indicado para el tratamiento de los pacientes con arteriopatía vascular periférica, que presenten claudicación intermitente, incluyendo aquellos pacientes que presentan arteriopatía obstructiva aterosclerótica o asociada a neuropatía diabética.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS Y PROPIEDADES

Mecanismo de acción: La efectividad del cilostazol, se logra por múltiples efectos farmacológicos, logrando una mejoría de la circulación periférica, con una especial acción a nivel de la microcirculación. Algunos de los mecanismos de acción que se postulan, son la actividad antiplaquetaria y la acción vasodilatadora. La inhibición plaquetaria del cilostazol, la logra por varios mecanismos; inhibición del: ADP, ácido araquidónico, colágeno, la trombina entre otros. El efecto antiagregante del cilostazol es más potente que el de la aspirina. Pese a esto, el Cilostazol no inhibe la síntesis de prostaglandina. Su acción vasodilatadora es a través del incremento del AMPc en las plaquetas que lo logra inhibiendo la degradación del mismo. Esta acción la produce a nivel de los tejidos vasculares produciendo así la vasodilatación. Se ha observado que la respuesta vasodilatadora tisular no es igual en los diferentes tejidos. Por ejemplo la respuesta vasodilatadora es mayor a nivel de las arterias femorales con respecto de las arterias vertebrales, carótidas o mesentéricas. No se ha observado, luego de la administración de cilostazol, acción vasoactiva a nivel de las arterias renales. Una acción adicional que ha mostrado la administración de cilostazol, es el perfil beneficioso sobre el metabolismo lipídico, observándose una disminución de los niveles de triglicéridos y un


Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

aumento de los niveles de HDL colesterol. También ha mostrado un patrón favorable con respecto a otras partículas grasas. El mecanismo por el cual cilostazol presenta este perfil no está aclarado, postulándose su eficacia a través del incremento de I AMP cíclico. Cilostazol in vitro, inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular por el incremento del AMPc.

Farmacocinética: El cilostazol es de toma vía oral. Se desconoce la real biodisponibilidad del cilostazol luego de la vía oral. Sí es conocido que la administración con alimentos ricos en grasa aumenta la concentración máxima. Presenta un amplio primer paso a nivel hepático, a nivel de la isoenzima CYP 3A4 y en menor medida a nivel de la isoenzima CYP 2C19. Se reconocen 2 metabolitos activos. Uno el 3,4-dihidroCilostazol es farmacológicamente de 4 a 7 veces más potente que el cilostazol. El cilostazol presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. En pacientes con insuficiencia renal severa, se aumenta hasta en un 27%. Frente a la administración repetida, el cilostazol y sus metabolitos ven aumentados los niveles dos veces más que de las dosis simples. La vía principal del cilostazol y de sus metabolitos de eliminación es la urinaria (74%), mientras que se elimina 20% por la materia fecal. El cilostazol como tal se encuentra en menos del 2%. La vida media de eliminación del cilostazol y de sus metabolitos es de aproximadamente 12 horas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis oral recomendada para pacientes adultos es de 100 mg 2 veces al día, a intervalos regulares, por vía oral. Se recomienda que la dosis sea ingerida 30 minutos antes de los alimentos o 2 horas después de la ingesta acompañado de 1 vaso de agua. No es conveniente la ingesta de cilostazol con jugo de pomelo.

En pacientes que se encuentren en tratamiento con otros fármacos inhibidores de CYP2A3 o de CYP2C19 o pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina \leq 25 ml/min), se recomienda comenzar el tratamiento o disminuir la dosis, a 50 mg cada 12 horas. La dosis máxima recomendada es de 200mg/día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática. Para los pacientes con insuficiencia hepatocítica leve, no es necesario el ajuste de la dosis. No hay estudios en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa recibiendo cilostazol.

Insuficiencia renal. Los pacientes que presentan insuficiencia renal de leve a moderada, no requieren de ajustes de dosis del cilostazol. Aquellos pacientes portadores de insuficiencia renal severa, la concentración de cilostazol se ve aumentada. No hay datos que especifiquen el rango de ajuste de dosis en estos casos.

Hemodiálisis, diálisis peritoneal. No hay datos de experiencia en pacientes con hemodiálisis. Dada la alta unión a las proteínas plasmáticas no es claro si el cilostazol es removido por la hemodiálisis.

CONTRAINDICACIONES

Infarto agudo de miocardio. Insuficiencia cardíaca. Lactancia. Sangrado digestivo. Sangrado intracraneal. Sangrado retroperitoneal. Sangrados. Embarazo. Población pediátrica. Alergia a algunos de los componentes. Angina. Arritmias cardíacas. Cirugías. Hipertensión arterial.



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

Hipotensión. Infarto de miocardio. Infertilidad. Insuficiencia hepática. Insuficiencia renal. Operador de maquinaria. Tabaquistas. Taquicardias. Trombocitopenias. Úlcera gastroduodenal. Traumatismos. Valvulopatías. Taquicardia ventricular.

Cilostazol está contraindicado en los pacientes que presentan alteraciones de la hemostasis o presentan un sangrado patológico activo. Entre los sangrados destacamos: los sangrados digestivos, sangrado retiniano, sangrado retroperitoneal, o sangrado intracraneal, entre otros. El cilostazol debe de utilizarse con precaución en pacientes que han tenido lesiones o presentan predisposición a tener sangrados tales como úlceras gástricas. El cilostazol aumenta el riesgo de sangrado en los pacientes que se someten a cirugías, presentan traumatismos de entidad o tienen trombocitopenias. Si el paciente se va a someter a una cirugía electiva debe de discontinuar el cilostazol 4 días previos a la cirugía. La agregabilidad plaquetaria retorna a la normalidad a las 96 horas de la suspensión del cilostazol. En los estudios clínicos no se observaron cambios significativos en las cifras tensionales. Igualmente dado que el cilostazol presenta efecto vasodilatador arterial puede potenciar la hipotensión ortostática en pacientes que presentan esta predisposición.

Dado que el cilostazol puede provocar mareos, en aquellos pacientes que por su condición laboral, como operarios de maquinarias, deben de estar alertados de las alteraciones hasta ver como toleran el fármaco. El cilostazol se encuentra contraindicado en los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, incluyendo las 4 categorías de la NYHA, I-IV.

Debe de utilizarse con precaución en los pacientes portadores de alguna afección cardíaca, incluidas, angina, hipertensión no controlada, arritmias, IAM ocurrido en los 6 meses previos, valvulopatías, etc. No se recomienda la utilización de cilostazol en los pacientes que han presentado un IAM reciente, dado que estudios experimentales en animales aumentaron las lesiones miocárdicas. En estudios clínicos en pacientes que recibieron cilostazol comparado con placebo, se observó una mayor frecuencia de taquicardias sinusales y latidos ventriculares prematuros.

Se desconoce si estas repercusiones cardíacas repercuten en la sobrevida de los pacientes. No se recomienda la utilización de cilostazol en el embarazo. La FDA lo clasifica categoría C.

Las observaciones en animales mostraron que el uso de cilostazol durante el embarazo se asocia a anomalías cardiovasculares, esqueléticas y renales. Estas alteraciones fueron observadas cuando se utilizó dosis de 1000mg/kg/día. Los defectos a nivel del desarrollo esquelético y ventricular se observaron con dosis más bajas, 150 mg/kg/día, igualmente dosis 5 veces mayor a las recomendadas en humanos. También se asoció a bajo peso al nacer en las mismas dosis en animales. La falta de estudios en humanos y los resultados en los modelos animales contraindican su uso durante el embarazo y la lactancia.

Algunos de los inhibidores de la fosfodiesterasa III mostraron efectos anticonceptivos, lo que puede explicar que el Cilostazol provoque una infertilidad reversible a la suspensión del tratamiento. No debe de utilizarse el cilostazol en aquellas mujeres que presentan dificultad en la concepción. La eficacia y seguridad del cilostazol utilizados en la población pediátrica no han sido comprobadas, por lo que se recomienda no utilizarlo en esta población. La eliminación del cilostazol y de sus metabolitos se encuentra alterada en aquellos pacientes portadores de insuficiencia renal. Por esta razón debe de utilizarse con precaución en estos pacientes ya que se ve aumentada su acción. Pese a esto en la etapa de precomercialización no se observaron alteraciones de la farmacocinética, ni los efectos farmacológicos en pacientes portadores de



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa no debe de utilizarse, o ver de comenzar con dosis menores monitorizando la aparición de efectos adversos. Como ya se hizo referencia, el cilostazol se metaboliza a nivel hepático. No se ha estudiado como afecta la insuficiencia hepática moderada a severa en la metabolización de cilostazol. Se recomienda utilizar con precaución en esta población, especialmente en los pacientes portadores de cirrosis hepática. En los pacientes fumadores se ha observado una disminución de la concentración sérica del cilostazol hasta en un 20%. Esta reducción no ha mostrado diferencias significativas en la mejora de los resultados en los pacientes con claudicación intermitente de miembros inferiores. Igualmente se desconoce el impacto sobre la función del cilostazol por el tabaquismo, además de contribuir a aumentar la arteriopatía.

PRECAUCIONES

Interacciones

Aceites de pescado/ omega 3. Agentes fotosensibles. Agentes trombolíticos. Ajo. Alimentos AINEs. Anticoagulantes. Antineoplásicos. Aprepitant. Antiretrovirales, inhibidor de la proteasa. Castañas. Cimetidina. Claritromicina. Conivaptan. Danazol. Delavirdina. Diltiazem. Echinacea. Efavirenz. Eritromicina. Estrocio 89. Fluconazol. Fluoxetina. Fluvoxamina. Ginkgo biloba. Globulinas antitimocina. Imatinib, STI-571. Inhibidores plaquetarios Isoniazida Itraconazol. Jengibre. Jugo de pomelo. Ketoconazol. Lovastatina. Metilsulfonilmetano. Mifepristona. Nefazodona. Omeprazol. Pentoxifilina. Prasterona, DEA. Ranolazide. Salicilatos. Tabaco. Té verde. Topiramato. Troleandomicin. Verapamil. Voriconazol. Zafirlukast.

La ingesta del cilostazol con los alimentos aumentan la concentración de éste, principalmente si se trata de comidas ricas en grasa. El jugo de pomelo puede inhibir la CYP aumentando la concentración máxima del cilostazol por lo que se recomienda no ingerir en conjunto. La seguridad del cilostazol utilizado en combinación con otros agentes que modifiquen la hemostasis; heparinas, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, no han sido establecidas. A priori se supone un aumento del riesgo de sangrado por los efectos de los diferentes fármacos, independientemente de las posibles interacciones. Por ejemplo la warfarina y el cilostazol son metabolizados en la citocromo P450 CYP 3A4 y CYP 2C19. Sin embargo, en estudios en voluntarios sanos no se ha observado alteraciones en los tiempos de sangrados ni agregabilidad. Son necesarios estudios a más largo plazo para establecer la verdadera seguridad de la combinación, recomendándose el control del INR cuando se realiza la combinación. El riesgo de sangrado está aumentado cuando se utilizan otros antiagregantes plaquetarios. Pese a esto es común observar la combinación de antiagregantes. La ticlopidina, además, es un inhibidor de la CYP 2C19 disminuyendo así el metabolismo del cilostazol. Con el clopidogrel, un antiagregante con diferente mecanismo de acción, debe de utilizarse con precaución ya que el potencial riesgo de sangrado no ha sido establecido. Cuando se administra cilostazol en conjunto con aspirina en dosis de 81 a 325mg/día, en general es bien tolerado. En estudios clínicos con la co-administración no se observó un aumento significativo de los sangrados comparados con la administración de aspirina sola. Sin embargo, con el uso prolongado se ha observado disminución de la protrombinemia, por lo que se recomienda utilizar con precaución. No hay datos sobre la combinación del cilostazol y los AINEs. Si extrapolamos los datos de la utilización clopidogrel combinado con AINEs, observamos un aumento del riesgo de sangrado oculto intestinal. Es por ello que se debe de utilizar con precaución esta asociación. La asociación con fármacos que alteren la hemostasis pueden



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

potenciar el efecto del cilostazol, aumentando el riesgo de sangrados. La combinación con drogas que pueden producir plaquetopenia, como el estroncio 89, agentes antineoplásicos o las globulinas antitrombocíticas pueden teóricamente aumentar el riesgo de sangrados, lo que debe utilizarse con precaución. Dado que el ginkgo biloba presenta efectos antiagregantes puede aumentar el riesgo de sangrados. El jengibre presenta acción antiagregante ya que inhibe la tromboxano sintetasa, siendo además un agonista de la prostaciclina. La ingesta regular de ajo presenta actividad antiplaquetaria. El cilostazol puede interactuar con lovastatina. La interacción no es clara. En voluntarios sanos la concentración de lovastatina no se modificó, pero sí disminuyó la concentración del cilostazol un 15%. El diltiazem puede inhibir la metabolización del cilostazol a nivel de la CYP3A4. La coadministración con el cilostazol incrementa la concentración de cilostazol en aproximadamente un 40%. Otros inhibidores de la CYP3A4, como el verapamil puede presentar los mismos efectos que el diltiazem, por lo que debería de reducirse la dosis del cilostazol al 50%. El ketoconazol, un antimicótico, potente inhibidor del CYP 3A4 ha mostrado un incremento de la concentración máxima del cilostazol en un 117%. Lo que se ha observado en estudios clínicos con esta asociación es el aumento de los efectos secundarios, por lo que se recomienda reducir la dosis del cilostazol al 50%. La asociación del cilostazol con eritromicina a dosis terapéuticas provoca un aumento de la concentración máxima del cilostazol del 73%, por la inhibición de la metabolización a nivel de la CYP 3A4. Estos resultados son esperables con la utilización de otros macrólidos como la claritromicina o la azitromicina. Por lo anterior expuesto, la coadministración con algún inhibidor de la CYP 3A4 aumenta la concentración del cilostazol, por lo que se recomienda utilizar el 50% de la dosis de cilostazol. A continuación se enumeran algunos inhibidores de esta isoenzima: Antiretrovirales inhibidores de la proteasa, aprepitant, cimetidina, conivaptan, danazol, delavirdina, efavirenz, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, imatinib STI-571, isoniazida, itraconazol, mifepristone, nefazodona, ranolazina, sertralina, voriconazole y zafirlukast. Como se mencionó en la farmacocinética, el cilostazol también es metabolizado por la isoenzima CYP 2C19. El omeprazol un inhibidor de la CYP 2C19, mostró con la coadministración de cilostazol un aumento de la concentración del cilostazol y de sus metabolitos activos. Otros de los inhibidores de la CYP 2C19 son: antimicóticos, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, ticlopidina y topiramato. Lo observado con la coadministración con el cilostazol, fue el aumento de los efectos secundarios como cefaleas. Lo recomendado es comenzar con el 50% de la dosis de cilostazol. La prasterona y la dehidroepiandrosterona, (DHEA) tiene efecto antiagregante plaquetario, por lo que se espera un incremento del riesgo de sangrado. Además la DHEA se convierte en estrógenos y andrógenos los cuales tienen efectos sobre la hemostasis, pudiendo aumentar el riesgo de sangrado con la asociación con el cilostazol, por lo que se recomienda comenzar con dosis menores. Pese a que los aceites de pescado, omega 3, tienen propiedades antiplaquetarias y la asociación con cilostazol aumentaría el riesgo de sangrado, en los estudios clínicos no se han reportado casos de sangrados. El fumar tabaco reduce la concentración de cilostazol en un 20%, además del efecto deletéreo sobre la arteriopatía, no se han observado cambios estadísticamente significativos en la distancia de claudicación en la marcha. Se desconoce el verdadero impacto del tabaco en la efectividad del cilostazol, por lo que sumado a su efecto aterogénico se recomienda no fumar durante el tratamiento con cilostazol. No es bien conocido que sucede con la asociación de cilostazol y castañas. Las castañas presentan un efecto cumarínico por lo que aumentaría el riesgo potencial de sangrado con la coadministración como ocurre con los anticoagulantes (heparinas, HBPM, warfarina), antiagregantes (aspirina, clopidogrel, ticlopidina entre otros). La utilización de té verde ha demostrado tener efectos antiplaquetarios y fibrinolíticos por lo que la asociación con cilostazol puede aumentar el riesgo de sangrados. Se recomienda precaución cuando se utilice esta combinación. La utilización de



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

metilsulfonilmetano se asocia con un incremento del riesgo de sangrado, por lo que se recomienda utilizar con precaución con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

REACCIONES ADVERSAS

Agranulocitosis. Angor. Aumento de las enzimas hepáticas. Cefaleas. Diarrea. Disfunción plaquetaria. Dispepsia. Dolor abdominal. Dolor torácico. Edema. Equimosis. Extrasístoles ventriculares. Falla cardíaca. Faringitis. Flatulencias. Hematuria. Hemoptisis. Hiperglicemia. Hipotensión. Hipotensión ortostática. Ictericia. Infarto de miocardio. Infertilidad. Leucopenia. Mareos. Mialgias. Náuseas/vómitos. Palpitaciones. Parestesias. Prurito. Púrpura. Rash. Rinitis. Sangrado. Sangrado retroperitoneal. Sangrado vaginal. Sangrados intracraneanos. Síncope. Síndrome de Stevens Johnson. Taquicardia sinusal. Taquicardia ventricular. Tos. Trombocitopenia. Urticaria. Vértigo.

La cefalea es el efecto secundario más común, ocurriendo en el 34% de los pacientes que reciben cilostazol, siendo además la causa de discontinuación más importante $\geq 3\%$ de los pacientes tratados.

A nivel gastrointestinal los efectos secundarios más frecuentes fueron; diarrea 19%, deposiciones anormales (15%), dispepsia 6% y dolor abdominal 5-2%. Aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con cilostazol discontinuaron por diarreas. Flatulencias, náuseas y vómitos son otros síntomas sobre el aparato digestivo.

Otros efectos reportados con una frecuencia $\leq 2\%$ pero más que el grupo placebo son; anorexia, colestasis, esofagitis, gastritis, úlcera gástrica, hemorragia esofágica, hemorragia gingival, hematemesis, melenas y sangrados rectales. Los vértigos se presentaron en el 10% de los pacientes tratados con cilostazol. A nivel cardiovascular las palpitaciones se presentan en el 10% de los pacientes tratados y taquicardia sinusal en el 4%. Discontinuaron el tratamiento con cilostazol por palpitaciones el 1% aproximadamente. Los edemas fueron reportados en el 7% de los pacientes tratados. En estudios clínicos se comprobó por holter, que las extrasístoles ventriculares y la taquicardia ventricular no sostenida fue más frecuente que el grupo placebo. Otros de los efectos secundarios sobre la esfera cardiovascular reportados en los pacientes tratados con cilostazol, con una frecuencia $< 2\%$ fueron; angor / isquemia miocárdica, fibrilación auricular, flutter auricular, paro cardíaco, isquemia cerebral, falla cardíaca congestiva, hipotensión, hemorragias, infarto de miocardio, hipotensión ortostática, vasodilatación periférica, stroke, síncope e insuficiencia venosa superficial. Estos efectos adversos fueron reportados en el grupo tratados con cilostazol con una frecuencia mayor que el grupo placebo. La causalidad en ellos del Cilostazol no está claramente identificada. En los pacientes tratados con cilostazol se han reportado plaquetopenias y leucopenias. Raramente estas citopenias progresan a una agranulocitosis pese a no suspenderse el tratamiento con cilostazol. De aparecer agranulocitosis esta es reversible con la suspensión del cilostazol. Diferentes sangrados se han reportado en los pacientes tratados con cilostazol por su efecto antiagregante plaquetario. Dentro de ellos se encuentran; equimosis, hemoptisis, sangrado retroperitoneal, púrpura, hemorragia ocular, hemorragia retinal y sangrado vaginal. En la etapa post comercialización se han reportado otros sangrados como hemorragia pulmonar y encefálica. Otros efectos adversos reportados con una frecuencia $\geq 2\%$ en los pacientes tratados con cilostazol, pero con una frecuencia mayor que el grupo placebo son; tos, mialgias, faringitis, rinitis y vértigo. Raramente, el cilostazol fue relacionado a reportes de efectos secundarios dermatológicos o reacciones alérgicas.



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

Con una frecuencia < 2% de los pacientes tratados con cilostazol pero con mayor frecuencia que el grupo placebo fueron reportados; chuchos, edema de cara, fiebre, malestar, diabetes mellitus, anemia, aumento de la creatininemia, incremento de la γ GT, dislipemia, hiperuricemia, gota, artralgias, bursitis, ansiedad, insomnio, neuralgias, asma, sinusitis, neumonías, piel seca, ambliopía, conjuntivitis, diplopía, otalgia, tinitus, cistitis, disuria y vaginitis. No es clara la relación de estos síntomas con la ingesta de Cilostazol. Como ya se hizo referencia en las precauciones, algunos inhibidores de la fosfodiesterasa III, se asocian a una infertilidad reversible a la suspensión del fármaco. Esto hace indicar que el Cilostazol puede tener estas propiedades.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay datos claros del manejo de los pacientes que presentan sobredosis de cilostazol.

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

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital Fernandez (011) 4801-7767

PRESENTACIÓN

Cajas conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo estas dos ultimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN: Conservar en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 °C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57.711

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

Laprida 43 (B1870CNA) Avellaneda, Buenos Aires – Argentina

www.eczane.com.ar

Director Técnico: Jose Luis Cambiaso, Farmacéutico.

Elaborado en Dean Funes 353, Avellaneda

Fecha de última revisión: 12/2021



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-07979228- ECZANE - Prospectos - Certificado N57.711

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.27 10:13:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.27 10:13:22 -03:00

Prospecto: información para el paciente

CILOSTANE
Cilostazol 50-100 mg
comprimidos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- *Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.*
- *Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.*
- *Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.*
- *Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.*

Contenido del prospecto:

1. Qué es Cilostane y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cilostane
3. Cómo tomar Cilostane
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cilostane
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cilostane y para qué se utiliza

Cilostane pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 3.

Presenta diversas acciones, entre las que se incluye la dilatación de ciertos vasos sanguíneos y la reducción de la actividad coagulante (aglutinación) de ciertas células sanguíneas, llamadas plaquetas, en los vasos sanguíneos.

Se le ha recetado Cilostane para la «claudicación intermitente». La claudicación intermitente es el dolor en forma de calambres que sufre en las piernas al caminar y que está causada por un suministro insuficiente de sangre a las piernas. Cilostane puede ayudarle a aumentar la distancia caminada, ya que mejora la circulación sanguínea en las piernas. Sólo se recomienda cilostazol para los pacientes cuyos



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

síntomas no han mejorado lo suficiente después de haber hecho cambios en su estilo de vida (como por ej., haber dejado de fumar y hacer más ejercicio) y tras otras intervenciones apropiadas. Es importante que continúe con los cambios que haya hecho en su estilo de vida mientras toma cilostazol.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cilostane

No tome Cilostane

- si es alérgico (hipersensible) al cilostazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si sufre un trastorno conocido como «insuficiencia cardíaca».
- si sufre de dolor en el pecho persistente en reposo, o ha tenido un “ataque cardíaco” o cualquier cirugía del corazón en los últimos seis meses
- si sufre o ha sufrido previamente desvanecimientos debidos a una enfermedad del corazón o trastornos graves de los latidos del corazón.
- si sabe que sufre algún trastorno que aumente el riesgo de hemorragia o moretones, como por ejemplo:
 - úlceras activas en el estómago.
 - apoplejía (ictus) durante los seis últimos meses.
 - problemas oculares si sufre diabetes.
 - tensión arterial no controlada adecuadamente.
 - si está tomando ácido acetilsalicílico y clopidogrel, o cualquier combinación de dos o más medicamentos que podrían aumentar su riesgo de sufrir hemorragias [consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro/a]
- enfermedad del riñón grave o enfermedad del hígado moderada o grave.
- si está embarazada

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Cilostane, asegúrese de que su médico sepa:

- si sufre algún problema del corazón grave o cualquier trastorno de los latidos del corazón;
- si sufre algún trastorno de la tensión arterial.

Durante el tratamiento con Cilostane asegúrese que:



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

- En caso de que tenga que someterse a una intervención quirúrgica, incluida la extracción de piezas dentales, informe a su médico o dentista de que está tomando Cilostane
- Si sufre moretones o hemorragias con facilidad, deje de tomar Cilostane e informe a su médico.

Toma de Cilostane con otros medicamentos

Antes de empezar a tomar Cilostane informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta sin receta médica.

Debe informar específicamente a su médico si toma medicamentos que habitualmente se toman para tratar afecciones dolorosas y/o inflamatorias en los músculos o en las articulaciones, así como si toma medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre. Entre estos medicamentos se encuentran:

- ácido acetilsalicílico
- clopidogrel
- medicamentos anticoagulantes (por ej., warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o heparinas de bajo peso molecular).

En caso de que esté tomando dichos medicamentos con Cilostane, es posible que su médico tenga que realizarle algunos análisis de sangre rutinarios.

Determinados medicamentos pueden interferir con el efecto de Cilostane cuando se toman conjuntamente. Pueden aumentar los efectos secundarios de Cilostane o bien reducir su eficacia. Cilostane puede tener estos mismos efectos sobre otros medicamentos.

Antes de empezar a tomar Cilostane, informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

- eritromicina, claritromicina o rifampicina (antibióticos)
- ketoconazol (para tratar infecciones producidas por hongos)
- omeprazol (para tratar el exceso de ácido en el estómago)
- diltiazem (para tratar la tensión arterial alta o el dolor en el pecho)
- cisaprida (para tratar algunos trastornos en el estómago)
- lovastatina, simvastatina o atorvastatina (para tratar el colesterol alto en la sangre)
- halofantrina (para tratar la malaria)



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

- pimocida (para tratar trastornos mentales)
- derivados del cornezuelo (para tratar las migrañas, por ej., ergotamina, dihidroergotamina)
- carbamazepina o fenitoína (para tratar las convulsiones)
- hipérico o hierba de San Juan (producto fitoterapéutico)

Si tiene dudas sobre si esto se aplica a los medicamentos que esté tomando, consulte a su médico o farmacéutico.

Antes de empezar a tomar Cilostane, informe a su médico o farmacéutico si está tomando medicamentos para tratar la tensión arterial alta, ya que Cilostane puede tener un efecto de bajada de la tensión arterial adicional. En caso de que su tensión arterial disminuya excesivamente, podría sufrir una aceleración de los latidos del corazón. Entre estos medicamentos se encuentran:

- Diuréticos (por ej., hidroclorotiazida, furosemida)
- Antagonistas del calcio (por ej., verapamilo, amlodipino)
- Inhibidores de la ECA (por ej., captopril, lisinopril)
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (por ej., valsartán, candesartán)
- Beta-bloqueantes (por ej., labetalol, carvedilol)

Es posible que pueda tomar los medicamentos antemencionados junto con Cilostane. Su médico decidirá si esto resulta adecuado en su caso.

Uso de Cilostane con alimentos y bebidas

Debe tomar los comprimidos de Cilostane 30 minutos antes o dos horas después de la ingesta de alimentos.

Tome siempre los comprimidos acompañados de un vaso de agua. No es conveniente la toma de cilostazol con jugo de pomelo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

NO TOME Cilostane durante el embarazo.

NO SE RECOMIENDA tomar Cilostane durante la lactancia materna.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

Conducción y uso de máquinas

Cilostane puede causar mareos. Si se siente mareado después de tomar Cilostane NO conduzca ni use ninguna herramienta o máquina e informe a su médico o farmacéutico.

3. Cómo tomar Cilostane

- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
- La dosis recomendada es de un comprimido de 100 mg dos veces al día (por la mañana y por la noche). No es necesario modificar esta dosis para los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, su médico podría recetarle una dosis más baja de 50 mg dos veces al día, si usted está tomando otros medicamentos que pudieran interferir con el efecto de Cilostane
- Debe tomar los comprimidos de Cilostane 30 minutos antes o dos horas después de la ingesta de alimentos. Tome siempre los comprimidos acompañados de un vaso de agua.

En ocasiones puede notar los beneficios de tomar Cilostane a las 4-12 semanas de tratamiento. A los 3 meses de tratamiento, su médico evaluará su progreso y podría recomendarle que deje de tomar cilostazol si el efecto del tratamiento no es suficiente.

Cilostane no es adecuado para niños.

Si toma más Cilostane del que debe

En caso de que tome por cualquier motivo más comprimidos de Cilostane de los que debiera, puede presentar síntomas como dolor de cabeza agudo, diarrea, bajada de la tensión arterial e irregularidades de los latidos del corazón.

En caso de que tome más comprimidos de la dosis prescrita, póngase en contacto inmediatamente con su médico o con el hospital más cercano. Recuerde llevar consigo el envase para que quede claro qué medicamento ha tomado.

Si olvidó de tomar Cilostane

No se preocupe si se olvida de tomar una dosis. Espere hasta la siguiente dosis y siga tomando el tratamiento con normalidad. NO tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

Si interrumpe el tratamiento con Cilostane

Si deja de tomar Cilostane, el dolor en sus piernas puede volver o empeorar. Por consiguiente, solamente debe dejar de tomar Cilostane si detecta efectos adversos que requieran una atención médica de urgencia (ver sección 4) o si así se lo indica su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Cilostane puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si sufre cualquiera de los siguientes efectos adversos, es posible que necesite recibir atención médica urgente. Deje de tomar Cilostane y póngase en contacto con un médico o acuda inmediatamente al hospital más cercano.

- apoplejía (ictus)
- infarto de miocardio (ataque al corazón)
- problemas en el corazón, que pueden causar dificultad para respirar o inflamación de los tobillos
- irregularidad en los latidos del corazón (nueva o empeoramiento)
- hemorragia destacable
- facilidad para sufrir moretones
- enfermedad grave con formación de ampollas en la piel, la boca, los ojos o los genitales
- color amarillento en la piel o en el blanco de los ojos debido a problemas en el hígado o en la sangre (ictericia)

También debe informar inmediatamente a su médico si presenta fiebre o dolor de garganta. Es posible que se le tengan que realizar análisis de sangre; su médico decidirá el tratamiento que se le debe administrar.

Se han observado los siguientes efectos adversos en pacientes tratados con Cilostane. Si los sufre, debe informar inmediatamente a su médico:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- heces anormales
- diarrea



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- latidos del corazón rápidos
- palpitaciones del corazón
- dolor en el pecho
- mareo
- dolor de garganta
- goteo de la nariz (rinitis)
- dolor en el abdomen
- molestias en el abdomen (indigestión)
- sensación de malestar en el estómago (náuseas o vómitos)
- pérdida del apetito (anorexia)
- exceso de gases o flatulencia
- inflamación de los tobillos, los pies o la cara
- exantema o cambios en el aspecto de la piel
- picor en la piel
- parches hemorrágicos en la piel
- debilidad general

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- ataque al corazón (infarto de miocardio)
- irregularidades en los latidos del corazón (nuevas o empeoramiento)
- problemas en el corazón que pueden provocar dificultad para respirar o inflamación de los tobillos
- neumonía
- tos
- escalofríos
- hemorragia inesperada



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

- tendencia a sangrar (por ej., en el estómago, los ojos o los músculos, sangrado de la nariz o presencia de sangre en el esputo o en la orina)
- disminución de la cantidad de glóbulos rojos en la sangre
- mareo al ponerse de pie
- desmayo
- ansiedad
- dificultad para conciliar el sueño
- sueños anormales
- reacción alérgica
- dolor y molestias
- diabetes y aumento de la concentración de azúcar en la sangre
- dolor de estómago (gastritis)
- malestar general

Las personas diabéticas pueden correr un mayor riesgo de hemorragia ocular.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- tendencia a sangrar durante más tiempo de lo normal
- aumento de la concentración de plaquetas en la sangre
- problemas en los riñones

Los siguientes efectos adversos se han observado durante la toma de Cilostane, pero se desconoce la frecuencia con la que se producen:

- cambios en la tensión arterial
- disminución de la concentración de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre
- dificultad para respirar
- dificultad para desplazarse
- fiebre
- sofocos
- eccema y otras erupciones en la piel
- disminución de sensación en la piel



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

- ojos llorosos o pegajosos (conjuntivitis)
- pitidos en los oídos (acúfenos)
- problemas en el hígado, incluida hepatitis
- cambios en la orina

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Cilostane

Mantener Cilostane fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad

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

Conservar en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 °C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cilostane

- El principio activo es cilostazol. Un comprimido contiene 50 mg de cilostazol.
- El principio activo es cilostazol. Un comprimido contiene 100 mg de cilostazol.
- Otros ingredientes son glicolato de almidón sódico, celulosa microcristalina, lactosa hidratada, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio.

Contenido del envase

Cajas conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo estas dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 57.711
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
Laprida 43 (B1870CNA) Avellaneda, Buenos Aires – Argentina
www.eczane.com.ar
Director Técnico: José Luis Cambiaso, Farmacéutico.
Elaborado en Dean Funes 353, Avellaneda
Fecha de última revisión: 03/2022



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-07979228- ECZANE - Inf pacientes - Certificado N57.711

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.27 10:11:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.27 10:11:58 -03:00