



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº - 12756

BUENOS AIRES, 15 NOV 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014025-16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CILOVAS / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, CILOSTAZOL 50 mg - 100 mg; aprobada por Certificado Nº 50.050.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

UP
SA



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 12756

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CILOVAS / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, CILOSTAZOL 50 mg - 100 mg; aprobada por Certificado N° 50.050 y Disposición N° 0170/02, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 27 a 50, para los prospectos y de fojas 63 a 74, para la información para el paciente.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° - 12756

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0170/02 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 34 y la información para el paciente autorizada por las fojas 63 a 66, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.050 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014025-16-8

DISPOSICIÓN N° 12756

Jfs

Dr. ROBERTO LEDO
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**12756** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.050 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CILOVAS / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, CILOSTAZOL 50 mg - 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0170/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010910-00-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 0170/02.	Prospectos de fs. 27 a 50, corresponde desglosar de fs. 27 a 34. Información para el paciente de fs. 63 a 74, corresponde desglosar de fs. 63 a 66.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Handwritten signatures and initials on the left side of the page.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma BÁLIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº
50.050 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **15 NOV 2016**, del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-014025-16-8

DISPOSICIÓN Nº **-12756**

Jfs

Dr. ROBERTO LEOP
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



BALIARDA S.A.



Proyecto de Prospecto
CILOVAS 50 mg / 100 mg

CILOSTAZOL

Comprimidos ranurados

15 NOV 2010

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido ranurado de CILOVAS 50 contiene:

Cilostazol 50,0 mg

Excipientes: laurilsulfato de sodio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Methocel E5, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido ranurado de CILOVAS 100 contiene:

Cilostazol 100,0 mg

Excipientes: laurilsulfato de sodio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Methocel E5, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TEPAPÉUTICA:

Agente antitrombótico y vasodilatador periférico.(Código ATC: B01AC23)

INDICACIONES:

Cilostazol está indicado para mejorar la distancia máxima recorrida y la distancia recorrida sin dolor en pacientes con claudicación intermitente, que no presentan dolor en reposo y no tienen evidencias de necrosis tisular periférica (arteriopatía periférica de Fontaine en estadio II).

Está indicado como segunda línea de tratamiento en pacientes en los que las modificaciones del estilo de vida, tal como la suspensión del tabaco y el ejercicio supervisado, y otras intervenciones apropiadas, han fallado para mejorar suficientemente los síntomas de claudicación intermitente.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA:

Mecanismo de acción: las acciones farmacológicas de cilostazol comprenden la inhibición de la agregación plaquetaria y la vasodilatación periférica, ambas mediadas por la inhibición específica de la enzima fosfodiesterasa tipo 3 de AMP cíclico (AMPc), con el consiguiente incremento en los niveles de AMPc a nivel de plaquetas y músculo liso vascular. *Efecto antiagregante plaquetario:* estudios en animales y en humanos (*in vivo*) han demostrado que cilostazol inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, ácido araquidónico o epinefrina, como así también la primera y segunda fase de agregación de plaquetas humanas cuando la misma es inducida por ADP o epinefrina. Cilostazol tiene además un efecto dispersante de los agregados plaquetarios inducidos por diversos agentes agregantes.

El inicio de la acción antiagregante en humanos es rápida luego de la administración y dura hasta 12 horas. Con la administración repetida de cilostazol, el efecto antiagregante persiste. Tras la discontinuación de la

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Ingeniero Químico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.



droga, la agregación plaquetaria regresa gradualmente (luego de 48 – 96 hs.) a los niveles basales, sin que se observe fenómeno de rebote.

En pacientes tratados con 100 mg de cilostazol, dos veces por día y durante 12 semanas, se ha examinado el efecto sobre los lípidos plasmáticos circulantes, observándose una reducción en los triglicéridos del 15% y un aumento del colesterol HDL del 10%, comparado con placebo.

Efecto vasodilatador: cilostazol inhibe la proliferación de células musculares lisas en ratas y humanos, e inhibe la liberación del factor de crecimiento y del FP-4 de la coagulación plaquetaria humana. En pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros, se ha demostrado mediante pletismografía que cilostazol incrementa el flujo sanguíneo a nivel del tobillo y la pantorrilla del miembro isquémico.

Estudios de termografía han demostrado la elevación de la temperatura y el flujo sanguíneo de las extremidades en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros.

FARMACOCINETICA

Absorción y distribución: cilostazol es absorbido luego de la administración oral. Dentro de los cuatro días de la administración de dosis múltiples de 100 mg de cilostazol, 2 veces al día, se alcanzan concentraciones plasmáticas estables. -

La $C_{m\acute{a}x}$ de cilostazol y sus principales metabolitos no aumenta proporcionalmente con el aumento de la dosis, mientras que el ABC aumenta en forma proporcional. La unión a proteínas plasmáticas es de 95-98% (predominantemente albúmina). Sus dos metabolitos principales (dehidro-cilostazol y 4-trans-hidroxi-cilostazol), circulan unidos a proteínas en un 97,4% y 66%, respectivamente.

Metabolismo: cilostazol es extensamente metabolizado por el citocromo P450, principalmente por CYP3A4 y, en menor medida, por CYP2C19. Sus metabolitos principales son activos: dehidro-cilostazol presenta de 4 a 7 veces la actividad farmacológica (inhibición de la fosfodiesterasa III) de cilostazol, mientras que el metabolito 4-trans-hidroxi-cilostazol presenta un 20% de tal actividad. El ABC de los metabolitos dehidro-cilostazol y de 4-trans-hidroxi-cilostazol son aproximadamente 41% y 12% del ABC de cilostazol.

No hay evidencia de inducción de microenzimas hepáticas.

Eliminación: cilostazol y sus metabolitos activos poseen una vida media de eliminación aparente de alrededor de 10,5 horas. Se acumulan alrededor de 2 veces con la administración crónica y alcanzan los niveles sanguíneos del estado estacionario luego de varios días. La farmacocinética de cilostazol y de estos dos principales metabolitos fue similar en individuos sanos y en pacientes con claudicación intermitente por enfermedad arterial periférica.

Cilostazol es eliminado principalmente por metabolismo y subsecuente excreción urinaria de metabolitos.

La principal ruta de eliminación es la urinaria (74%), aproximadamente el 30% es 4-trans-hidroxi-cilostazol. El remanente se excreta en las heces. En la orina no se encuentran cantidades medibles de cilostazol sin metabolizar, y menos del 2% de la dosis se excreta como dehidro-cilostazol.

Poblaciones especiales:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Fam. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matricula N°12627



BALIARDA S.A.



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

Insuficiencia hepática: en pacientes con enfermedad hepática leve, la farmacocinética de cilostazol y sus metabolitos es similar a la de individuos sanos. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Insuficiencia renal: el perfil farmacocinético de cilostazol es similar en pacientes con deterioro renal leve a moderado y en individuos sanos.

En pacientes con insuficiencia renal severa ($Cl_{Cr} < 25 \text{ ml/min}$) se observa un incremento de un 27% mayor de la fracción libre de cilostazol, comparado con pacientes con función renal normal. Asimismo, en estos pacientes, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del metabolito dehidro-cilostazol disminuyen un 41% y 47%, respectivamente; mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del metabolito 4-trans-hidroxi-cilostazol aumentan un 173% y 209%, respectivamente. Si bien no se han estudiado pacientes dializados, es poco probable que el cilostazol pueda ser removido eficientemente mediante diálisis debido a su alta unión a proteínas.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis habitual en adultos es de 100 mg de cilostazol, dos veces al día, administrados al menos media hora antes o dos horas después del desayuno y de la cena.

La dosis puede ajustarse de acuerdo con la severidad de los síntomas.

La mitad de la dosis habitual, es decir una dosis de 50 mg dos veces al día, deberá considerarse durante la administración concomitante de inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina y diltiazem, y de inhibidores del CYP2C19 como el omeprazol.

Los médicos que inicien el tratamiento con cilostazol, deberían tener experiencia en el manejo de la claudicación intermitente.

Se debe reevaluar al paciente luego de 3 meses iniciado el tratamiento, con el objeto de discontinuar el cilostazol en caso de observarse un efecto terapéutico inadecuado o que no haya mejora en los síntomas.

Para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, los pacientes que se encuentran en tratamiento con cilostazol, deben modificar su estilo de vida (como abandonar el tabaquismo, realizar ejercicio, mantener terapias adecuadas para la reducción de lípidos y tratamiento antiagregante plaquetario). Cilostazol no es un sustituto de dicho hábitos y tratamientos.

Poblaciones especiales:

Pacientes ancianos: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con $Cl_{Cr} > 25 \text{ ml/min}$. En pacientes con insuficiencia renal severa, cilostazol se encuentra contraindicado.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes insuficiencia hepática moderada o severa, cilostazol se encuentra contraindicado.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.



- Insuficiencia renal severa.
- Insuficiencia hepática moderada o severa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Pacientes con predisposición al sangrado (como úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico en los últimos 6 meses, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión no controlada).
- Pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopía ventricular multifocal, estén o no tratados adecuadamente.
- Pacientes con prolongación del intervalo QTc.
- Pacientes con antecedentes de taquiarritmia severa.
- Pacientes tratados concomitantemente con dos o más agentes antiplaquetarios o anticoagulantes (como ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán).
- Pacientes con angina de pecho inestable, infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos 6 meses.
-
- Embarazo confirmado o presunto (Véase *Embarazo y Lactancia*).

ADVERTENCIAS:

General: la conveniencia del tratamiento con cilostazol se debe considerar frente a otras opciones de tratamiento, como la revascularización.

Efectos cardiovasculares: debido a su mecanismo de acción, cilostazol puede producir taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia y/o hipotensión. El incremento en la frecuencia cardíaca asociada a cilostazol es de aproximadamente 5 a 7 latidos por minuto. En consecuencia, en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica, cilostazol puede inducir angina de pecho o infarto de miocardio. Por lo tanto, se deben vigilar estrechamente durante el tratamiento.

Riesgo de sangrado: durante el tratamiento con cilostazol, se debe advertir a los pacientes, que informen cualquier episodio hemorrágico o la aparición de hematomas con el más mínimo golpe. Se debe interrumpir el tratamiento en caso de producirse una hemorragia retiniana.

Anomalías hematológicas: durante el tratamiento con cilostazol, se han reportado casos raros o muy raros de anomalías hematológicas (como trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica). La mayoría de estos casos revirtieron con la interrupción del tratamiento. Sin embargo, algunos casos de pancitopenia y de anemia aplásica resultaron fatales.

Se debe advertir a los pacientes, que notifiquen de inmediato cualquier indicio que pudiera sugerir el desarrollo de una discrasia sanguínea (como debilidad o palidez de la piel, infecciones frecuentes, fiebre, dolor de garganta). Se debe realizar un hemograma completo al paciente e interrumpir el tratamiento con cilostazol frente a indicios clínicos o de laboratorio de anomalías hematológicas.

PRECAUCIONES:

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
CS. Director Técnico
Matrícula N° 12627

1275



BALIARDA S.A.

Cirugías e intervenciones: debido al efecto inhibitor de la agregación plaquetaria, cilostazol, puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes sometidos a una cirugía, incluyendo procedimientos poco invasivos (como la extracción dental). Si un paciente se debe someter a una cirugía programada, y no es necesario el efecto antiagregante plaquetario, se deberá interrumpir la terapia con cilostazol 5 días antes de la intervención.

Fármacos que pueden disminuir la presión arterial: cilostazol se debe administrar con precaución en pacientes que estén bajo tratamiento concomitante con fármacos capaces de disminuir la presión arterial, debido a la posibilidad de presentar un efecto hipotensor aditivo con taquicardia refleja.

Pacientes con ectopia auricular o ventricular / pacientes con fibrilación auricular: cilostazol se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria: se han notificado casos de mareos. Por lo tanto, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia del uso de cilostazol en esta población no ha sido establecida.

Embarazo: no existen datos suficientes sobre la utilización de cilostazol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No habiendo estudios bien controlados en embarazadas, cilostazol no se debe administrar durante el embarazo.

Lactancia: en estudios realizados en ratas se ha encontrado que cilostazol se excreta en la leche materna. Se desconoce la excreción de cilostazol en la leche humana. Debido al potencial riesgo para el lactante deberá decidirse la interrupción del tratamiento con cilostazol o la interrupción de la lactancia.

Interacciones medicamentosas:

- *Aspirina:* la administración concomitante de aspirina y cilostazol durante corto tiempo (≤ 4 días) mostró un incremento del 23-25% en la inhibición de la agregación plaquetaria inducido por ADP *in vivo*, en comparación con la administración de aspirina sola.

No se observó aumento en la frecuencia de eventos adversos hemorrágicos en pacientes tratados concomitantemente con aspirina y cilostazol, en comparación con pacientes tratados con placebo y dosis equivalentes de aspirina.

- *Clopidogrel y otros fármacos antiagregantes plaquetarios:* la administración concomitante de cilostazol y clopidogrel no tiene efecto sobre el recuento plaquetario, el tiempo de protrombina (TP) ni el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).

En estudios clínicos controlados, los pacientes tratados solo con clopidogrel mostraron un incremento en el tiempo de sangrado, mientras que los pacientes tratados con clopidogrel junto con cilostazol no mostraron un efecto adicional en ese parámetro. En pacientes tratados con clopidogrel, aspirina y cilostazol en simultáneo se observó una mayor tasa de hemorragias.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassona
Co-director Técnico
Matrícula N°12827



BALIARDA S.A.



Cilostazol se debe administrar con precaución en pacientes que estén bajo tratamiento concomitante con otro inhibidor de la agregación plaquetaria (como aspirina, clopidogrel, prasugrel). Se recomienda monitorear periódicamente el tiempo de sangrado.

- *Anticoagulantes orales*: en un estudio clínico a dosis única, la administración concomitante de cilostazol y anticoagulantes orales (como warfarina) no mostró efecto sobre los parámetros de la coagulación (TP, TTPa, tiempo de sangrado). Sin embargo, en pacientes tratados con algún anticoagulante oral se recomienda administrar cilostazol con precaución, y monitorear al paciente para reducir la posibilidad de sangrado.

- *Inhibidores de enzimas de citocromo P-450*: inhibidores de CYP3A4 (como antibióticos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa) o de CYP2C19 (como inhibidores de la bomba de protones) aumentan la actividad farmacológica total, pudiendo realzar los efectos indeseados de cilostazol. Por lo tanto, la administración concomitante con inhibidores de enzimas de citocromo P450 se debe realizar con precaución.

- *Eritromicina*: la administración concomitante de cilostazol con eritromicina aumenta los ABC de cilostazol, dehidro-cilostazol y 4-trans-hidroxi-cilostazol, un 72%, 6% y 119%, respectivamente. Debido a que la actividad farmacológica de cilostazol aumenta un 34% cuando se coadministra con eritromicina o fármacos similares (como claritromicina), la dosis recomendada de cilostazol es de 50 mg, dos veces al día.

- *Ketoconazol*: la administración concomitante de cilostazol con ketoconazol aumenta los ABC de cilostazol y 4-trans-hidroxi-cilostazol un 117% y 87%, respectivamente, y disminuye el ABC de dehidro-cilostazol un 15%. Debido a que la actividad farmacológica de cilostazol aumenta un 35% durante la coadministración con ketoconazol o fármacos similares (como itraconazol), la dosis recomendada de cilostazol es de 50 mg, dos veces al día.

- *Diltiazem*: la administración concomitante de cilostazol con diltiazem aumenta los ABC del cilostazol, dehidro-cilostazol y 4-trans-hidroxi-cilostazol un 44%, 4% y 43%, respectivamente. La actividad farmacológica de cilostazol aumenta un 19% cuando se coadministra con diltiazem, pero no se requiere ajuste de la dosis.

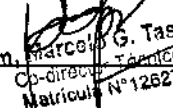
- *Jugo de pomelo*: la administración de una dosis única de 100 mg de cilostazol con 240 ml de jugo de pomelo (inhibidor de CYP3A4 intestinal), no produce efecto sobre la farmacocinética de cilostazol, por lo tanto, no es necesario ningún ajuste de la dosis. A cantidades más elevadas de jugo de pomelo, es posible que se produzca un efecto clínicamente significativo en el cilostazol.

- *Omeprazol*: la administración concomitante de cilostazol con omeprazol aumenta los ABC de cilostazol, dehidro-cilostazol y 4-trans-hidroxi-cilostazol un 22%, 68% y 36%, respectivamente. Debido a que la actividad farmacológica de cilostazol aumenta un 47% cuando se coadministra con omeprazol, la dosis recomendada de cilostazol es de 50 mg, dos veces al día.

- *Sustratos de enzimas de citocromo P-450*: se recomienda precaución en la administración concomitante de cilostazol con sustratos del citocromo P-450 de estrecho rango terapéutico (como cisapride, halofantrina, pimozida, derivados ergóticos).

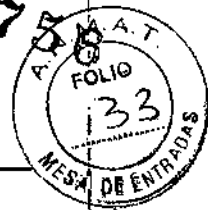
ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. 
Co-director Técnico
Matrícula N° 12827



BALIARDA S.A.



Se recomienda administrar cilostazol con precaución en pacientes bajo tratamiento con estatinas metabolizadas por CYP3A4 (como simvastatina, atorvastatina, lovastatina).

- *Inductores de enzimas de citocromo P-450*: no ha sido estudiado el efecto de inductores de CYP3A4 y CYP2C19 (como carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipérico) sobre la farmacocinética de cilostazol. Dado que se podría alterar el efecto antiagregante plaquetario de cilostazol, en pacientes tratados concomitantemente con inductores de CYP3A4 y de CYP2C19, los mismos deben ser monitoreados cuidadosamente.

REACCIONES ADVERSAS:

A continuación se describen las reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron cefalea (>30%), diarrea y heces anómalas (>15%). Estas reacciones fueron usualmente de intensidad leve a moderada, y en ocasiones se aliviaron al reducir la dosis.

Las reacciones adversas reportadas con una frecuencia $\geq 1\%$ y superior a placebo, fueron:

- *Cardiovasculares*: palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares.
- *Gastrointestinales*: dispepsia, flatulencia, náuseas y vómitos, dolor abdominal.
- *Metabólicos y nutricionales*: edema (periférico, facial), anorexia.
- *Sangre y sistema linfático*: equimosis.
- *Neurológicos*: mareo.
- *Respiratorios*: faringitis, rinitis.
- *Dermatológicos*: exantema, prurito.
- *Otros*: dolor torácico, astenia.


Los efectos adversos más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: cefalea ($\geq 3\%$), palpitaciones y diarrea (1,1%).

Otros efectos adversos, reportados con menor frecuencia (<1%), fueron:

- *Cardiovasculares*: fibrilación auricular, infarto de miocardio, falla cardíaca congestiva, taquicardia ventricular y supraventricular, síncope, hipotensión ortostática, hemorragia ocular, hemorragia gastrointestinal, epistaxis o hemorragia inespecífica..
- *Gastrointestinales*: gastritis.
- *Sangre y sistema linfático*: anemia, aumento del tiempo de sangrado, trombocitopenia.
- *Alérgicos*: reacción alérgica.
- *Metabólicos y nutricionales*: hiperglucemia, diabetes mellitus.
- *Musculoesqueléticos*: mialgia.
- *Psiquiátricos*: ansiedad.
- *Neurológicos*: insomnio, trastornos del sueño.
- *Respiratorios*: neumonía, disnea, tos.

ALEJANDRO SARAFUGLU

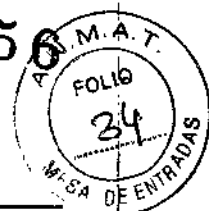
Apoderado


Farm. Marcelo C. Tassone
Co-director Técnico
Matricula N°12627



BALIARDA S.A.

12758



- *Urogenital*: insuficiencia renal, deterioro de la función renal.
- *Otros*: escalofríos, malestar.

Se observó un aumento de la frecuencia de palpitations y edemas periféricos en pacientes tratados concomitantemente con cilostazol y otros vasodilatadores que provocan taquicardia refleja (como antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos).

En pacientes con diabetes, el riesgo de hemorragia intraocular puede ser mayor.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

La información sobre sobredosis aguda con cilostazol es limitada. Se prevé que los signos y síntomas de una sobredosis aguda sean debidos a una exacerbación de los efectos farmacológicos: cefalea severa, diarrea, taquicardia, y posiblemente arritmias cardíacas.

Tratamiento: Realizar un monitoreo cuidadoso del paciente y suministrar medidas de soporte generales. Como cilostazol está altamente unido a las proteínas, no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal aporten beneficio alguno. De ser necesario, se debe proceder al vaciado del estómago, mediante la inducción al vómito o un lavado gástrico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN:

CILOVAS 50 / 100: Envases conteniendo 20, 30, 40 y 60 comprimidos ranurados.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Almacenar a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50050.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión: ... / ... / ...

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo E. Tassone
Co-director Técnico
Metrícula N° 12827

Proyecto

Información para el paciente

CILOVAS 50 mg / 100 mg**CILOSTAZOL**

Comprimidos ranurados

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene CILOVAS?

Contiene *cilostazol*, una sustancia perteneciente a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la agregación plaquetaria (medicamentos antiplaquetarios). Actúa mejorando el flujo de la sangre a las piernas.

¿En qué pacientes está indicado el uso de CILOVAS?

Cilostazol está indicado para mejorar la distancia máxima recorrida y la distancia recorrida sin dolor en pacientes con claudicación intermitente, que no presentan dolor en reposo y no tienen evidencias de necrosis tisular periférica (arteriopatía periférica de Fontaine en estadio II).

Está indicado como segunda línea de tratamiento en pacientes en los que las modificaciones del estilo de vida, tal como la suspensión del tabaco y el ejercicio supervisado, y otras intervenciones apropiadas, han fallado para mejorar suficientemente los síntomas de claudicación intermitente.

¿En qué casos no debo tomar CILOVAS?

No debe tomarlo si usted:

- Es alérgico (hipersensible) a cilostazol, o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Tiene problemas renales severos ó problemas hepáticos moderados o severos.
- Presenta insuficiencia cardíaca congestiva.
- Tiene predisposición al sangrado (como úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico en los últimos 6 meses, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión no controlada).
- Tiene antecedentes de: taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, ectopia ventricular multifocal (esté o no tratado adecuadamente), taquiarritmia severa.
- Presenta prolongación del intervalo QTc.
- En los últimos 6 meses ha sufrido angina de pecho inestable, infarto de miocardio, intervención coronaria.
- Se encuentra bajo tratamiento con dos o más agentes antiplaquetarios o anticoagulantes (como aspirina, clopidogrel, heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán).
- Está embarazada o presume estar embarazada.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Franco G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N°12627

Apoderado

-12750



BALIARDA S.A.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Presenta taquicardia, palpitaciones, tensión arterial baja.
- Presenta sangrado, incluyendo hemorragia retiniana (sangrado en el interior del ojo), o aparición de hematomas (moretones) con el más mínimo golpe.
- Presenta debilidad o palidez de la piel, infecciones frecuentes, fiebre, dolor de garganta.
- Va a someterse a una intervención quirúrgica, incluyendo extracciones dentales.
- Está bajo tratamiento con medicamentos que pueden disminuir la tensión arterial, como diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida), antagonistas del calcio (verapamilo, amlodipina), inhibidores de la ECA (captopril, lisinopril), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (valsartán, candesartán), beta-bloqueantes (labetalol, carvedilol).

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada, ya que el uso de CILOVAS no está recomendado durante el embarazo.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle, ya que el uso de CILOVAS no está recomendado durante la lactancia.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con:

- aspirina, clopidogrel, plasugrel
- anticoagulantes orales (como warfarina, acenocumarol)
- antibióticos (como eritromicina, claritromicina, azitromicina, rifampicina)
- antimicóticos (como ketoconazol, itraconazol)
- diltiazem
- inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol, esomeprazol, pantoprazol)
- antivirales para el HIV (como ritonavir, indinavir)
- cisapride
- halofantrina
- pimozida
- ergotamina
- estatinas (como simvastatina, atorvastatina)
- antiepilépticos (como carbamazepina, fenitoína)
- hipérico o hierba de San Juan.

¿Qué dosis debo tomar de CILOVAS y por cuánto tiempo?

Como dosis orientativa se recomienda 100 mg de cilostazol, dos veces al día.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Firma: Marcelo G. Tassone
Consultor Técnico
Médicula N° 12827

12756



Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado. Su médico evaluará su progreso terapéutico a los tres meses de tratamiento y decidirá la continuidad del mismo.

¿En los pacientes ancianos, es necesario modificar la dosis de CILOVAS?

No, no es necesario modificar la dosis de CILOVAS en pacientes ancianos.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de CILOVAS?

No, es necesario modificar la dosis de CILOVAS en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. El producto está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de CILOVAS?

No, no es necesario modificar la dosis de CILOVAS en pacientes con insuficiencia hepática leve. El producto está contraindicado en casos de insuficiencia hepática moderada a severa.

¿Cómo debo tomar CILOVAS?

Los comprimidos de CILOVAS se deben tomar acompañados de un vaso de agua, y por lo menos media hora antes o dos horas después del desayuno y de la cena.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con CILOVAS?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de CILOVAS?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de CILOVAS mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de CILOVAS, consulte inmediatamente a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE 4962-2247/6666).

¿Debo adoptar alguna precaución con alimentos o bebidas durante el tratamiento con CILOVAS?

Sí, debe tener precaución con la ingesta de jugo de pomelo, ya que su administración durante el tratamiento con CILOVAS puede producir un aumento de la concentración de cilostazol en sangre.

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con CILOVAS?

Como todos los medicamentos, CILOVAS puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Los efectos indeseables más frecuentemente reportados con cilostazol, fueron: cefalea, diarrea y heces anómalas.

Otros efectos indeseables, reportados con menor frecuencia, fueron: palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, arritmia, dispepsia (trastorno en la digestión), flatulencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, edema (hinchazón), anorexia (disminución del apetito), hematomas (moretones), mareo, faringitis, rinitis, exantema (erupción en la piel), prurito (picor), dolor torácico, cansancio generalizado.

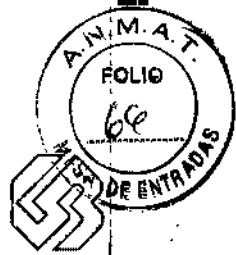
Si usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N°12627

12756



BALIARDA S.A.

¿Puedo conducir, operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles durante el inicio del tratamiento con CILOVAS?

CILOVAS puede causar mareos. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta cilostazol.

¿Cómo debo conservar CILOVAS?

Consérvelo a una temperatura no superior a los 30° C y protegido de la humedad.

No utilice CILOVAS después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada comprimido ranurado de CILOVAS 50 contiene:

Cilostazol 50,0 mg

Excipientes: laurilsulfato de sodio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Methocel E5, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido ranurado de CILOVAS 100 contiene:

Cilostazol 100,0 mg

Excipientes: laurilsulfato de sodio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Methocel E5, c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase

Envase conteniendo 20, 30, 40 y 60 comprimidos ranurados.

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de CILOVAS en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 50050

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

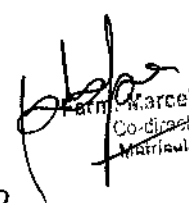
Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado


Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N°12627