



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

DISPOSICIÓN N° = **13877**

BUENOS AIRES,

21 DIC. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014148-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA 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 112 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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

UP
51



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

DISPOSICIÓN N° -13877

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos de fojas 31 a 90, desglosándose fojas 31 a 50, 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 FARMACEUTICA 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 el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-014148-16-3

DISPOSICIÓN N°

-13877

2


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

13877



PLETAAL® 50

PLETAAL® 100

Cilostazol

Comprimidos

21 DIC. 2016

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.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

PLETAAL® es un agente antiagregante plaquetario y vasodilatador periférico. Código ATC: B01AC23

INDICACIONES:

Oclusión arterial crónica

Tratamiento de los síntomas isquémicos incluyendo úlceras, dolor y sensación de frío en las extremidades en la oclusión arterial crónica.

Claudicación intermitente

Reducción de los síntomas de claudicación intermitente, indicada por un aumento en la distancia caminada.

Prevención de la recurrencia de infarto cerebral

Prevención de la recurrencia de infarto cerebral recurrente (excluyendo embolismo cerebral cardiogénico).

FARM. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

-13877



Los efectos de PLETAAL sobre el infarto cerebral no se han estudiado en pacientes con infarto cerebral asintomático.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas

El cilostazol y varios de sus metabolitos son inhibidores de la fosfodiesterasa III que suprimen la degradación del AMP cíclico (AMPc), produciendo un aumento de AMPc en diversos tejidos, incluyendo 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, el cilostazol aumentó la frecuencia cardíaca, la fuerza contráctil del miocardio, el flujo sanguíneo coronario y la automaticidad ventricular. La conducción A-V fue acelerada.

En los seres humanos, las dosis de 50 y 100 mg de PLETAAL® dos veces al día aumentaron 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 los latidos prematuros ventriculares y episodios de taquicardia ventricular no sostenida al compararlo con placebo.

Mecanismo de acción

El cilostazol y varios de sus metabolitos son inhibidores de la fosfodiesterasa III (inhibidores PDE III) del AMPc, que inhiben la actividad de la fosfodiesterasa y suprimen la degradación del AMPc, lo que conduce a un aumento del AMPc en las plaquetas y los vasos sanguíneos, produciendo la inhibición de la agregación plaquetaria y la vasodilatación, respectivamente.

El cilostazol inhibe la agregación plaquetaria de manera reversible a través de diversos estímulos, incluyendo trombina, ADP (adenosina difosfato), colágeno, ácido araquidónico, epinefrina y tensión de cizallamiento. Se examinaron los efectos sobre los lípidos plasmáticos circulantes en pacientes tratados con PLETAAL®. Después de 12 semanas, en comparación con el placebo, la dosis de PLETAAL® 100 mg dos veces al día produjo una reducción de 29,3 mg/dl (15%) en los triglicéridos y un aumento de 4,0 mg/dl (~ 10%) en el colesterol HDL.

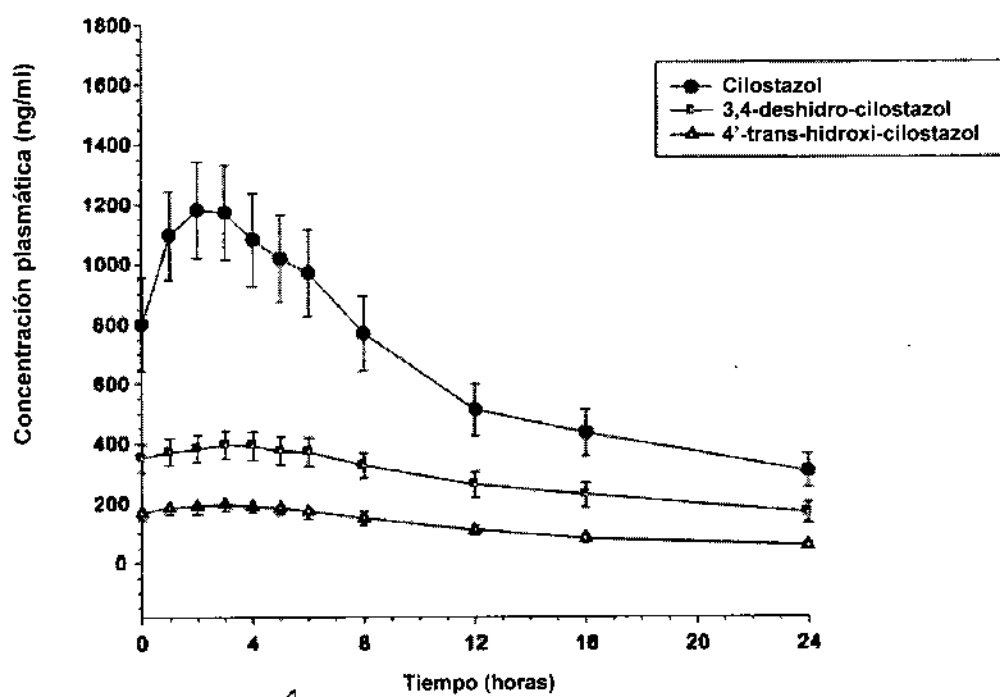
FARM. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

El cilostazol afecta tanto los lechos vasculares como la función cardiovascular. Produce la dilatación no homogénea de los lechos vasculares, con mayor dilatación en los lechos femorales que en las arterias vertebrales, carótidas o mesentéricas superiores. Las arterias renales no tuvieron respuesta a los efectos del cilostazol.

Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética es aproximadamente proporcional a la dosis. El cilostazol y sus metabolitos activos tienen una vida media de eliminación aparente de aproximadamente 11 a 13 horas. El cilostazol y sus metabolitos activos se acumulan aproximadamente al doble con la administración crónica y alcanzan niveles sanguíneos en estado estacionario dentro de unos pocos días. Las farmacocinéticas del cilostazol y de sus dos metabolitos activos principales fueron similares en sujetos sanos y pacientes con claudicación intermitente provocada por la enfermedad arterial periférica (EAP). En la Figura 1 se muestra el perfil de concentración plasmática en el tiempo de la media \pm SEM en estado estacionario luego de la administración de dosis múltiples de PLETAAL® 100 mg dos veces al día.

Figura 1: Perfil de concentración plasmática en el tiempo de la media \pm SEM en estado estacionario luego de la administración de dosis múltiples de PLETAAL® 100 mg dos veces al día.



FARM. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

13877



Absorción: Cilostazol se absorbe por vía oral, con una concentración máxima (T_{max}) alcanzada dentro de las dos horas. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. Una comida rica en grasas aumentó la absorción con un aumento del 90% en la concentración máxima (C_{max}) y un aumento del 25% en el AUC.

Distribución: El cilostazol se une a las proteínas en un 95-98%, predominantemente a la albúmina. La insuficiencia hepática leve no afecta la unión a proteínas, pero la insuficiencia hepática grave aumentó la fracción libre en un 27%. El desplazamiento del cilostazol desde las proteínas plasmáticas por eritromicina, quinidina, warfarina y omeprazol no fue clínicamente significativo.

Metabolismo y eliminación:

Metabolismo: Cilostazol es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 citosomal y en menor medida por 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, 15% de 3,4-deshidro-cilostazol (4-7 veces más activo que el compuesto original) y 4% de 4'-trans-hidroxi-cilostazol (un quinto tan activo como cilostazol).

Se desconoce cuál es la enzima responsable del metabolismo del metabolito más activo 3,4-deshidro-cilostazol.

Eliminación: 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, y el 20% en las heces.

Poblaciones especiales

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 etario de 50-80 años de edad.

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

13877



Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal

La actividad farmacológica de cilostazol y sus metabolitos fue similar en los pacientes con deterioro renal de leve a moderado y sujetos sanos. El insuficiencia renal grave aumentó los niveles del metabolito y disminuyó la unión de cilostazol a proteínas. La actividad farmacológica fue levemente modificada.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de cilostazol y sus metabolitos en los pacientes con enfermedad hepática de leve a moderada fueron similares en comparación con las personas sanas. No se han estudiado pacientes con trastornos hepáticos moderados o severos.

EFICACIA CLINICA

Oclusión arterial crónica

PLETAAL® Comprimidos se estudió en un total de 226 pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica en estudios abiertos, doble ciego. En base a la evaluación global, para los síntomas isquémicos, incluyendo úlceras, dolor y frío en las extremidades, el medicamento se juzgó como efectivo o muy efectivo en el 66,1% (119/180) y como ligeramente efectivo o mejor en el 85,0% (153/180) de los pacientes con insuficiencia circulatoria periférica.

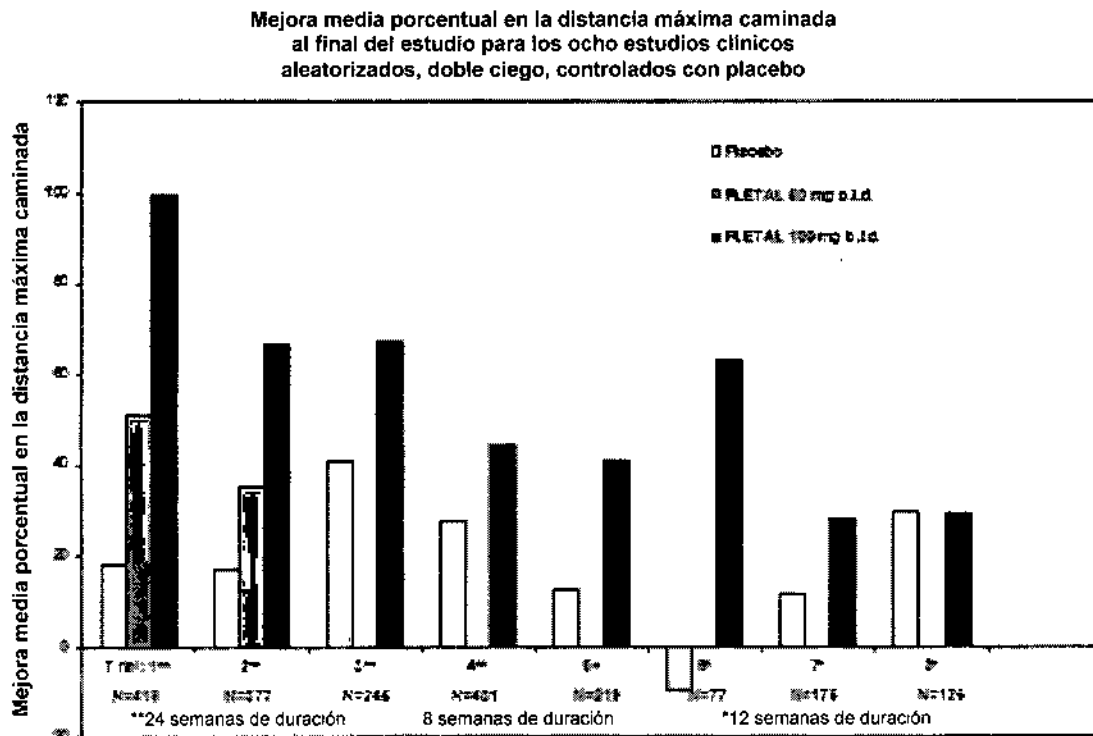
Claudicación intermitente

La capacidad de PLETAAL® para mejorar la distancia caminada en pacientes con claudicación intermitente estable se estudió en ocho estudios aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego de 12 a 24 semanas de duración en los que participaron 2.274 pacientes que recibieron dosis de 50 mg dos veces al día (n=303), 100 mg dos veces al día (n=998) y placebo (n=973). La eficacia se determinó principalmente por el cambio en la distancia máxima caminada respecto del inicio del estudio (en comparación con el cambio observado con placebo) en una de varias pruebas estandarizadas de ejercicio en cinta ergométrica.

En comparación con los pacientes tratados con placebo, los pacientes tratados con PLETAAL® 50 o 100 mg dos veces al día experimentaron mejoras estadísticamente significativas en las distancias caminadas, tanto para la distancia anterior a la aparición del dolor de claudicación y la distancia antes de la aparición de los síntomas que limitaron el ejercicio (distancia máxima caminada). El efecto de PLETAAL® sobre la distancia caminada se observó ya en el primer punto de observación durante el tratamiento de dos o cuatro semanas.

En la Figura 2 se muestra la mejora media porcentual en la distancia máxima caminada, al final del estudio para cada uno de los ocho estudios.

Figura 2 Mejora media porcentual en la distancia máxima caminada, al final del estudio para cada uno de los ocho estudios



En los ocho estudios clínicos, el rango de mejora en la distancia máxima caminada en pacientes tratados con PLETAAL® 100 mg dos veces al día, expresado como el cambio medio porcentual respecto del inicio del estudio, fue del 28% al 100%.

Los cambios correspondientes en el grupo placebo fueron del ~10% al 41%.

El Walking Impairment Questionnaire (Cuestionario de Deterioro de la Capacidad de Caminar), que se realizó en seis de los ocho estudios clínicos, evalúa el impacto de una intervención terapéutica sobre la capacidad de caminar. En un análisis agrupado de los seis estudios, los pacientes tratados con PLETAAL® 100 mg dos veces al día o 50 mg dos veces al día informaron mejoras en su velocidad y distancia caminada frente al placebo. Se observaron cambios en la capacidad de caminar/motora en las diversas subpoblaciones evaluadas, incluyendo aquellas definidas por género,

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

- 13877



condición de fumador, diabetes mellitus, duración de la enfermedad arterial periférica, edad concomitante de bloqueadores beta o bloqueadores del canal de calcio. PLETAAL® no se estudió en pacientes con claudicación de progresión rápida o en pacientes con dolor de piernas en reposo, úlceras isquémicas en las piernas o gangrena. No se han evaluado sus efectos a largo plazo sobre la preservación de miembros y la hospitalización.

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de Fase IV para evaluar los efectos a largo plazo de cilostazol, con respecto a la mortalidad y la seguridad, en 1.439 pacientes con claudicación intermitente y sin insuficiencia cardíaca. El estudio se interrumpió antes de lo previsto debido a dificultades de reclutamiento y una tasa de mortalidad global menor de la esperada. Con respecto a la mortalidad, la tasa de eventos de Kaplan-Meier de 36 meses observada para muertes a raíz del medicamento del estudio con una mediana de tiempo de tratamiento con medicamento del estudio de más de 18 meses fue del 5,6% (IC del 95% del 2,8 al 8,4 %) con cilostazol y del 6,8% (IC del 95% del 1,9 al 11,5 %) con placebo. Estos datos parecen ser suficientes para excluir un aumento del 75% en el riesgo de mortalidad con cilostazol, que es la hipótesis a priori del estudio.

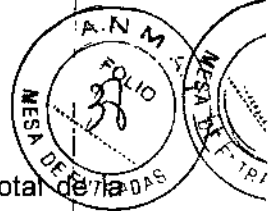
Prevención de la recurrencia de infarto cerebral (excluyendo embolia cerebral cardiogénica)

PLETAAL® Comprimidos se estudió en un total de 1.034 pacientes con infarto cerebral en un estudio doble ciego, controlado con placebo. Las tasas de incidencia anual de infarto cerebral fueron del 3,43% y el 5,75% en los grupos de PLETAAL® y placebo, respectivamente (duración total de la observación: 873,8 y 973,7 años persona; incidencia de la recurrencia: 30 y 56, respectivamente). La reducción estimada del riesgo por año-persona para el tratamiento con PLETAAL® en comparación con el tratamiento con placebo fue del 40,3%. En base al número de "muertes por todas las causas" durante el período de tratamiento (uno de los criterios de valoración secundarios), se estimó que la tasa de mortalidad anual fue del 0,92% en el grupo de PLETAAL® y del 0,82% en el grupo placebo, lo que demuestra que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. En este estudio, la aparición de angina de pecho se informó en más pacientes en el grupo de PLETAAL® (6/516) que en el grupo placebo (0/518).

PLETAAL® Comprimidos se estudió en un total de 2.672 pacientes con infarto cerebral (excluyendo a aquellos con embolia cerebral cardiogénica) en un estudio doble ciego, posterior a la comercialización que comparó a PLETAAL® con la aspirina.⁶⁶ Como criterio de valoración primario, la tasa de recurrencia anual de accidente cerebrovascular (infarto cerebral, hemorragia cerebral o hemorragia

FARM. HUELEPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

13877



subaracnoidea) fue del 2,76% para PLETAAL® y del 3,71% para la aspirina (duración total de observación: 2.965,9 y 3.203,6 años-persona; cantidad de sujetos con recurrencia: 82 y 119, respectivamente), demostrando así la no inferioridad de PLETAAL® con respecto a la aspirina (cociente de riesgos instantáneos estimado para PLETAAL en relación con la aspirina: 0,743 [IC del 95%: 0,564 a 0,981], límite superior del IC del 95% para juzgar la no inferioridad: 1,33). Para los criterios de valoración secundarios, el cociente de riesgos instantáneos estimado para PLETAAL® en relación con la aspirina fue de 0,880 (IC del 95%: 0,645 a 1,200) para recurrencia de infarto cerebral, 0,898 (IC del 95%: 0,645 a 1,194) para trastornos hepáticos moderados o severos, cerebrovasculares isquémicos (infarto cerebral o TIA), 1,072 (IC del 95%: 0,497 a 2,313) para muertes por todas las causas, y 0,799 (IC del 95%: 0,643 a 0,994) para recurrencia de accidente cerebrovascular (infarto cerebral, hemorragia cerebral o hemorragia subaracnoidea) y para recurrencia de TIA, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o hemorragia que requirió hospitalización.

POSOLÓGIA y FORMA de ADMINISTRACIÓN

Adultos y Pacientes de edad avanzada:

100 mg dos veces al día.

Precauciones posológicas

Inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19

Se debe considerar una reducción de la dosis cuando PLETAAL® se co-administra con inhibidores del citocromo P450 (CYP), CYP3A4, tales como eritromicina, ketoconazol, itraconazol, y diltiazem o al co-administrado con un inhibidor del CYP2C19 (como omeprazol, ticlopidina y fluconazol).

Niños

No se ha estudiado la droga en niños.

Insuficiencia hepática

Cilostazol es metabolizado extensamente por las enzimas hepáticas. La farmacocinética del cilostazol y sus metabolitos en pacientes con insuficiencia hepática leve fue similar a la de los pacientes normales. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



13877

Insuficiencia renal

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

Pautas posológicas para la claudicación intermitente

(Corresponde únicamente a la indicación de claudicación intermitente)

El tratamiento con cilostazol debe ser iniciado por médicos con experiencia en el manejo de la claudicación intermitente.

El médico debe volver a evaluar al paciente después de 3 meses de tratamiento con vistas a suspender el tratamiento con cilostazol en caso de que se observe un efecto inadecuado o los síntomas no hayan mejorado.

Para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, los pacientes que reciban tratamiento con cilostazol deben continuar con las modificaciones en su estilo de vida (abandono del tabaquismo y ejercicio), así como con sus intervenciones farmacológicas (por ejemplo, reducción de lípidos y tratamiento antiplaquetario).

CONTRAINDICACIONES

Insuficiencia cardíaca congestiva: PLETAAL® es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, y se halló que las drogas de esta clase disminuyen la sobrevida en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de moderada a grave (clases III/IV de la NYHA).

Trastornos Hemostáticos o Sangrado Patológico Activo: PLETAAL® inhibe la agregación plaquetaria de manera reversible y no debe utilizarse en pacientes con trastornos hemostáticos o hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica sangrante y hemorragia intracraneal.

Hipersensibilidad a cualquier componente de PLETAAL®.

FARM. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 12.168

13877



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

Insuficiencia renal grave

Se debe tener especial precaución al utilizar PLETAAL® en pacientes con insuficiencia renal grave, depuración de creatinina ≤ 25 ml/min.

Insuficiencia hepática grave

Se debe tener especial precaución al utilizar PLETAAL® en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Trastornos hematológicos

Se recomienda precaución en pacientes con trombocitopenia.

Se informaron casos raros de trombocitopenia o leucopenia que progresaron a agranulocitosis cuando la administración de PLETAAL® no se suspendió de inmediato.

Sin embargo, la agranulocitosis fue reversible con la suspensión de PLETAAL®. Los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con PLETAAL® debe someterse a monitoreo de manera periódica en busca de signos o síntomas de disminución del recuento de glóbulos blancos y/o plaquetas.


Trastornos vasculares

Debido a su mecanismo de acción, el cilostazol puede inducir taquicardia, palpitación, taquiarritmia y/o hipotensión. El aumento de la frecuencia cardíaca asociada con el cilostazol es de aproximadamente 5 a 7 lpm. En pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica puede inducir angina de pecho o infarto de miocardio, por lo que este tipo de pacientes deben ser estrechamente vigilados durante el tratamiento.

(Corresponde únicamente a la indicación de claudicación intermitente)

Se recomienda especial precaución en pacientes con antecedentes de taquiarritmia que reciban tratamiento para la claudicación intermitente.

También se recomienda precaución en pacientes con angina de pecho inestable, infarto de miocardio en los últimos 6 meses o una intervención coronaria en los últimos 6 meses que reciben tratamiento para la claudicación intermitente.


FARM. HUELPIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

13877



(corresponde únicamente a la indicación de prevención de la recurrencia de infarto cerebral)

Se observó un aumento significativo en el PRP durante la administración a largo plazo de PLETAAL® en un estudio realizado en Japón para evaluar la eficacia del medicamento en la prevención de la recurrencia de infarto cerebral. El aumento en el pulso, posiblemente a raíz del tratamiento con cilostazol, podría inducir angina de pecho en pacientes con estenosis de las arterias coronaria.

Uso en pacientes con riesgo de hemorragia o con otros agentes antiplaquetarios

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

También se debe tener precaución en pacientes tratados de manera concomitante con dos o más agentes antiplaquetarios o anticoagulantes adicionales (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, warfarina, acenocoumarol, dabigatrán, rivaroxaban o apixaban) por el aumento del riesgo potencial de hemorragia.

Uso con clopidogrel

Existe información limitada con respecto a la eficacia y seguridad del uso simultáneo de cilostazol y clopidogrel, un fármaco inhibidor de la agregación plaquetaria indicado en pacientes con enfermedad arterial periférica. Aunque no es posible determinar si hubo un efecto aditivo sobre los tiempos de hemorragia durante la administración concomitante con cilostazol y clopidogrel, se recomienda tener precaución al verificar los tiempos de hemorragia durante la administración concomitante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de estudios controlados de los efectos de PLETAAL® sobre el rendimiento al conducir. Algunos pacientes informaron mareos o vértigo durante el tratamiento con PLETAAL®, y se debe recomendar a estos pacientes que tengan precaución a la hora de conducir o utilizar maquinarias.

Población especial

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de experiencia clínica con PLETAAL® en mujeres embarazadas.

FARM. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

13877



Estudios en ratas y conejas preñadas que recibieron 150 mg/kg mostraron un aumento en la incidencia de anomalías fetales, incluyendo retraso de la osificación y defectos septales ventriculares. 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.

Lactancia

No se dispone de experiencia clínica con el medicamento en mujeres en período de lactancia. Sin embargo, luego de la administración oral de 14C-cilostazol a ratas, se observó radiactividad en la leche. Por lo tanto, se recomienda tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender la toma de PLETAAL®.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y eficacia de PLETAAL® en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

En estudios clínicos de PLETAAL®, no se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre los sujetos de edad avanzada (≥ 65 años de edad) y sujetos más jóvenes, pero no puede descartarse la mayor sensibilidad en algunos individuos de mayor edad.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Clopidogrel: la co-administración aumentó significativamente el AUC del metabolito deshidro-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 produjo pequeños aumentos en los niveles plasmáticos de cilostazol y sus metabolitos activos junto con un aumento del 23-37% en la inhibición de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por el ADP, en comparación con los obtenidos ya sea con 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 el

FARM. HUIELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

tiempo de protrombina (TP), el tiempo parcial de tromboplastina (TPT), o el tiempo de hemorragia, en comparación con la aspirina sola.

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): El cilostazol es extensamente metabolizado por las enzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4, y en menor medida por CYP2C19. Se ha demostrado que los inhibidores de CYP3A4, tales como: itraconazol, eritromicina, diltiazem y ketoconazol, y los inhibidores de CYP2C19 tales como: omeprazol, aumentan las concentraciones plasmáticas de cilostazol y su actividad farmacológica total.

Consecuentemente para los pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19 la dosis recomendada de cilostazol es de 50 mg dos veces al día.

El cilostazol tuvo un escaso efecto sobre los niveles sanguíneos de la lovastatina que es altamente sensible a la inhibición de CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A4:

Jugo de pomelo: La administración de una dosis única de 100 mg de cilostazol con 240 ml de jugo de pomelo (un inhibidor del CYP3A4 intestinal) no influyó significativamente sobre la farmacocinética de cilostazol. Sobre la base de estos datos, no es necesario ningún ajuste de la dosis. En mayores cantidades de jugo de pomelo, todavía es posible que se produzca un efecto clínicamente relevante sobre el cilostazol.

Ketoconazol: La administración concomitante de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4) con cilostazol supuso un aumento del AUC del cilostazol del 117 %, acompañado por una reducción del AUC del 15 % del metabolito deshidro y de un incremento del 87 % en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxi. Sobre la base del AUC, la actividad farmacológica global del cilostazol aumenta un 35 % cuando se administra de manera concomitante con ketoconazol.



FARM. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

1387



Sobre la base de estos datos, la dosis recomendada de cilostazol es de 50 mg dos veces al día en presencia de ketoconazol y agentes similares (p. ej., itraconazol, ketoconazol, claritromicina, telitromicina, nefinavir, indinavir, ritonavir).

Diltiazem:

La administración de cilostazol con diltiazem supuso un aumento del AUC del cilostazol de un 44 %, acompañado por un incremento del AUC del 4 % del metabolito deshidro y un incremento del AUC de un 43% del metabolito 4'-trans-hidroxi.

Sobre la base del AUC, la actividad farmacológica global del cilostazol aumenta un 19% cuando se administra de manera concomitante con diltiazem. Sobre la base de estos datos, no es necesario ningún ajuste de la dosis.

Eritromicina: La administración de cilostazol con eritromicina supuso un aumento del AUC del cilostazol de un 72 %, acompañado por un aumento del AUC del 6 % del metabolito deshidro y un aumento del AUC del 119 % del metabolito 4'-trans-hidroxi. Sobre la base del AUC, la actividad farmacológica global del cilostazol aumenta un 34 % cuando se administra de manera concomitante con eritromicina.

Sobre la base de estos datos, la dosis recomendada de cilostazol es de 50 mg dos veces al día en presencia de eritromicina y agentes similares (por ejemplo, claritromicina).

Inhibidores de CYP2C19:

Omeprazol: La administración de cilostazol con omeprazol (un inhibidor del CYP2C19) aumentó el AUC del cilostazol en un 22 %, acompañado por un aumento del 68 % en el AUC del metabolito deshidro y de una reducción del 36 % en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxi. Sobre la base del AUC, la actividad farmacológica global aumenta en un 47 % cuando se administra de manera concomitante con omeprazol.

Sobre la base de estos datos, la dosis recomendada del cilostazol es de 50 mg dos veces al día en presencia de omeprazol.

Inhibidores de CYP2D6:

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

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

-13877



Alimentos

Una comida rica en grasas aumentó la absorción del cilostazol, con un aumento aproximado del 90% en la $C_{máx}$ y un aumento del 25% en el AUC.

SEGURIDAD PRECLINICA

Al igual que sucede con otros fármacos inótrópos positivos y vasodilatadores, cilostazol produjo lesiones cardiovasculares en perros, incluyendo hemorragia del endocardio, depósitos de hemosiderina y fibrosis en el ventrículo izquierdo, hemorragia en la pared auricular derecha y lesiones en las arterias coronarias, incluyendo hemorragia y necrosis del músculo liso, engrosamiento de la íntima, arteritis y periarteritis. Dichas lesiones no se observaron en ratas o monos, y se consideran específicas de la especie.

Carcinogenicidad, Mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Estudios de carcinogenicidad

Los Estudios de Carcinogenicidad fueron negativos en ratas y ratones.

Estudios de mutagenicidad

Los Estudios de Mutagenicidad fueron negativos en la mutación bacteriana genética, en la reparación del ADN bacteriano, en la mutación genética de las células mamífera y en las aberraciones cromosómicas de la médula ósea *in vivo* del ratón. Sin embargo, la droga aumentó las aberraciones cromosómicas en el ensayo de célula ovárica del hámster chino *in vitro*.

Deterioro de la fertilidad

En ratas, las dosis altas no tuvieron efecto sobre la fertilidad o el rendimiento del apareamiento. *In vitro*, el cilostazol inhibió la maduración de ovocitos en ratones, a una concentración de 1 μ m, y el efecto fue reversible. En ratones hembras, el cilostazol causó un efecto anticonceptivo reversible a una dosis (300 mg/kg) que fue aproximadamente 7,4 veces mayor que la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) sobre la base de la superficie corporal. Estos hallazgos no se han demostrado en otras especies animales. (Véase también la sección "Embarazo").

Efectos teratogénicos

Las ratas preñadas estuvieron asociadas con la disminución del peso del feto y el aumento de las incidencias de las anomalías cardiovasculares, renales y esqueléticas (alteraciones en el septum

FARM. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

1387



ventricular, arco aórtico y arteria subclavia, dilatación pélvica renal, costilla N° 14 (retardo de osificación). En las conejas preñadas, se observó retardo de la osificación del esternón en el feto.

Lactancia

El cilostazol aparece en la leche de las ratas durante el período de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

Datos de estudios clínicos

Enfermedad arterial periférica

En la Tabla 1 se muestran las experiencias adversas informadas durante ensayos clínicos controlados con placebo de PLETAAL® a dosis de 50 o 100 mg dos veces al día durante 12 a 24 semanas. Se incluyen las experiencias adversas que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes y, a dosis de 100 mg dos veces al día, se produjeron con una tasa mayor que con placebo, y que se considera que tienen una relación causal en base al mecanismo de acción o a hallazgos previos.

En la Tabla 1 se presentan los tipos de eventos adversos informados con la exposición a PLETAAL®, aunque se observaron tasas de incidencia variadas en estudios clínicos similares realizados en diferentes áreas geográficas. Las tasas de incidencia de la Tabla 1 representan las observadas en los ensayos realizados en los Estados Unidos, que fueron las tasas más altas observadas en todos los ensayos clínicos.

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en estudios clínicos de PLETAAL®

Reacción adversa por sistema del cuerpo	PLETAAL® 50 mg dos veces al día (N=303) %	PLETAAL® 100 mg dos veces al día (N=998) %	Placebo (N=973) %
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO			
Cefalea	27	34	14
Mareos	9	10	6
TRASTORNOS CARDÍACOS			
Palpitaciones	5	10	1
Taquicardia	4	4	1

13871



TRASTORNOS GASTROINTESTINALES			
Diarrea	12	19	7
Dispepsia	6	6	4
Flátulencias	2	3	2
Náuseas	6	7	6
Dolor abdominal	4	5	3
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN			
Edema periférico	9	7	4

Prevención de la recurrencia de accidente cerebrovascular (ACV)

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento (RAMs) informadas durante el estudio de PLETAAL® posterior a la comercialización en Japón. Se incluyen las RAMs que se produjeron con una tasa significativamente mayor en pacientes tratados con PLETAAL® que con aspirina.

Tabla 2: Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de PLETAAL® posterior a la comercialización

Reacción adversa una vez al día	PLETAAL® 100 mg dos veces al día (N=1337) %	Aspirina 81 mg una vez al día (N=1335) %
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO		
Cefalea	15,6	4,4
Mareos	1,6	0,7
TRASTORNOS CARDÍACOS		
Palpitaciones	9,7	1,2
Taquicardia	5,5	0,4
Taquicardia sinusal	2,9	0,6
Arritmia	0,7	0
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES		
Diarrea	1,6	0,7
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN		
Malestar torácico	0,7	0,1
Pirexia (fiebre)	0,4	0
INVESTIGACIONES		
Aumento de los niveles de glucosa en sangre	0,5	0,1
Aumento de la frecuencia cardíaca	0,5	0

Otros datos posteriores a la comercialización

13877



En la Tabla 3 se muestran las RAM adicionales a PLETAAL® no incluidas en las tablas de estudios clínicos (Tabla 1 y Tabla 2), informadas de manera espontánea durante el período posterior a la comercialización. Se desconoce la tasa exacta de estos RAMs informados de manera espontánea.

Tabla 3: Reacciones adversas posteriores a la comercialización

CLASIFICACIÓN POR SISTEMA Y ÓRGANO	REACCIONES ADVERSAS
Infecciones e infestaciones	Neumonía intersticial
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis Anemia Tendencia a sufrir hemorragias Granulocitopenia Leucopenia Pancitopenia Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia cerebral
Trastornos oculares	Conjuntivitis Hemorragia retiniana
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Angina de pecho Fibrilación auricular Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio Taquicardia supraventricular Extrasístoles ventriculares Taquicardia ventricular
Trastornos ventriculares	Sofocos Hipertensión Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epitaxis Hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal Melena Vómitos
Trastornos hepatobiliares	Alteraciones de la función hepática Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hemorragia subcutánea Prurito Exantema

-1387-



	Erupciones cutáneas al medicamento Urticaria
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración	Dolor torácico Edema generalizado Malestar general Dolor
Trastornos renales y urinarios	Hematuria Polaquiuria (frecuencia de micción)
Investigaciones	Aumento del nivel de creatinina en sangre (aumento de creatinemia) Descenso de la presión arterial Aumento de la presión arterial Aumento de los niveles de urea en sangre Aumento de los niveles de ácido úrico en sangre Disminución del recuento plaquetario Disminución del recuento de glóbulos blancos

SOBREDOSIS:

La DL₅₀ oral de cilostazol fue > 5g/kg en ratones y ratas y >2 g/kg en perros.

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

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

FARM. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

13877



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

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: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Fecha de última revisión:


FARM. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168