



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-7219-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 17 de Julio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-005074-17-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005074-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FRANCELAB S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NOVAMAS / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50,00 mg – 100,00 mg; aprobada por Certificado N° 56.929.

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 N°: 5904/96.

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 1°.- Autorízase a la firma FRANCELAB S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NOVAMAS / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50,00 mg – 100,00 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-27584061-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.929, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

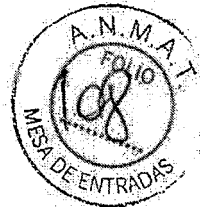
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005074-17-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.07.17 08:57:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.17 08:57:31 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

NOVAMAS
CILOSTAZOL 50 Y 100 mg
COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Cada comprimido de 50 mg contiene:

CILOSTAZOL	50,00 mg
ALMIDON DE MAIZ	10,87 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102	43,49 mg
POLIVINILPIRROLIDONA K 30	8,80 mg
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO	6,80 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	2,04 mg

Cada comprimido de 100 mg contiene:

CILOSTAZOL	100,00 mg
ALMIDON DE MAIZ	10,87 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102	43,49 mg
POLIVINILPIRROLIDONA K 30	8,80 mg
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO	6,80 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	2,04 mg

ACCION TERAPEUTICA

Cilostazol es un agente antiagregante plaquetario y vasodilatador periférico.

INDICACIONES

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

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción: Cilostazol produce su efecto antiagregante plaquetario y vasodilatador a través de la inhibición específica de la enzima fosfodiesterasa de AMP cíclico (AMPc-PDE).


Muriel Papaslan Knoll
Directora Técnica
FranceLab S.A.



fosfodiesterasa tipo III), lo que provoca el aumento de niveles AMP'c en el músculo liso vascular y plaquetas.

Efecto antiagregante plaquetario: In vitro: El Cilostazol Inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, ácido araquidónico o epinefrina, como así también la agregación secundaria de plaquetas humanas, inducida por ADP o epinefrina. El Cilostazol tiene además un efecto dispersante de los agregados plaquetarios inducidos por agentes agregantes In vivo: El Cilostazol administrado por vía oral previene la agregación plaquetaria inducida por ADP o colágeno en perros Beagle.

En pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, el Cilostazol administrado por vía oral previene la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, ácido araquidónico o epinefrina. El efecto antiagregante en humanos aparece pronto luego de la administración y no disminuye con la administración prolongada.

Luego de la suspensión de la droga la agregación plaquetaria regresa a los niveles basales a medida que disminuye la concentración plasmática del Cilostazol, alcanzando dichos niveles entre 48 y 96 horas, sin que se observe fenómeno de rebote.

Efecto antitrombótico: El Cilostazol evita la muerte de ratones por embolia pulmonar inducida por la inyección intravenosa de colágeno o ADP. También evita la insuficiencia circulatoria trombótica inducida por la administración en la arteria femoral de laureato de sodio, y la oclusión de prótesis arteriales en modelos caninos.

Efecto vasodilatador: El Cilostazol inhibe la contracción de la arteria femoral canina aislada, inducido por KCl o prostaglandina F_{2a} y aumenta el flujo arterial femoral en perros anestesiados. En pacientes con enfermedad oclusiva arterial crónica de los miembros se ha demostrado mediante plastimografía que al Cilostazol incrementa el flujo sanguíneo a nivel del tobillo y la pantorrilla del miembro isquémico.

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

Eficacia clínica: En estudios clínicos "doble-ciego", según estudios publicados, en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica se observó que los síntomas y signos isquémico tales como úlcera, dolor y sensación de frío, mejoran en la mayoría de los casos (mejoría moderada o mayor en 67,2% de los casos, mejoría leve 18,4%).

FARMACOCINÉTICA

Concentraciones plasmática: Dentro de los cuatro días, según estudios publicados, luego de la administración de dosis repetidas de 100 mg de Cilostazol dos veces al día se alcanzan concentraciones plasmática estables. En esa situación, el pico plasmático ocurre 2,7 + 1,4 horas


Muriel Papasian Knoll
Directora Técnica
FranceLab S.A.



luego de la administración, con un área bajo la curva (AUC_{0-12}) de 10700 ± 5020 ng h/ml y una vida media de eliminación aparente de $105 \pm 4,4$ horas. La vida media de eliminación aparente de los dos principales metabolitos del Cilostazol es similar a la de este compuesto.

La farmacocinética del Cilostazol y de sus dos metabolitos principales es similar en personas sanas y en pacientes con enfermedad vascular periférica. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos de 100 mg de Cilostazol es del 100%, comparada contra una formulación en suspensión oral.

La administración de Cilostazol con las comidas aumenta la velocidad de la absorción, según estudios publicados, si bien no modifica significativamente la magnitud de la misma. La administración de Cilostazol junto con una comida rica en grasas aumenta a concentración pico plasmático un 91%, mientras que el área bajo la curva concentración-tiempo aumenta solo un 24%. El Cilostazol es eliminado fundamentalmente por metabolismo y posterior excreción urinaria de los metabolitos. Las principales isoenzimas involucradas en este metabolismo son el citocromo P450 (CYP) 3A4 y, en menor medida, CYP2C19.

El cilostazol circula en plasma unido a proteínas, predominantemente a la albúmina, en un 95-98%.

Los parámetros farmacocinéticos no se alteran en función del sexo o la edad, incluso en pacientes ancianos, ni en pacientes con enfermedad hepática leve. En pacientes con insuficiencia renal severa existe un clearance disminuido de 4'-trans-hidroxi-cilostazol, por lo que deberá tenerse en cuenta al administrar Cilostazol en estos pacientes (Ver Posología)

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada para adultos es de 100 mg de Cilostazol dos veces al día por vía oral. Se puede ajustar la dosis de acuerdo con la edad del paciente y la severidad de los síntomas.

Debe considerarse iniciar el tratamiento o disminuir la dosis a 50 mg cada 12 horas en los siguientes casos:

- A) Administración simultánea con Omeprazol, Eritromicina o Diltiazem.
- B) Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 25 ml/min)

CONTRAINDICACIONES

Se contraindica el uso de Cilostazol en los siguientes pacientes:

- Pacientes con cuadros hemorrágicos, tales como hemofilia, aumento de la fragilidad capilar, hemorragia digestiva, hemorragia del tracto urinario, hemoptisis y hemorragia vítrea, y otros sangrados mayores.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Cilostazol o a cualquiera de sus componentes.
- Mujeres embarazadas o con posibilidades de embarazarse y mujeres dando de lactar (Véase uso durante el embarazo y la lactancia)


Muriel Papasian Knoll
Directora Técnica
FranceLab S.A.



PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El uso de Cilostazol en las siguientes circunstancias deberá ser controlado estrictamente.

- Pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes (como heparina, warfarina, acenocumarol), antiagregantes plaquetarios (como aspirina, ticlopidina) o agentes trombolíticos (como uroquinasa, estreptoquinasa, alteplase), prostaglandina E, o sus derivados (como alprostadil, ilmaprost, alfadex) Véase Interacciones Medicamentosas.

- Pacientes que se encuentren durante el periodo menstrual (Existe riesgo de menorragia).
- Pacientes con tendencia al sangrado o con predisposición al mismo.
- Pacientes con Insuficiencia hepática severa. (las concentraciones plasmática de Cilostazol pueden aumentar) Véase Farmacocinética.
- Pacientes con insuficiencia renal severa. (Las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos puede aumentar). Véase Farmacocinética.
- Pacientes con Insuficiencia cardíaca congestiva. Véase otras precauciones.

Debido a su mecanismo de acción, Cilostazol puede producir taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia y/o hipotensión. El aumento de frecuencia cardíaca asociada con Cilostazol es 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 debe ser estrechamente vigilado durante el tratamiento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se deberá tener precaución con la administración concomitante de Cilostazol y las siguientes drogas.

Droga	Signos, Síntomas y Tratamiento	Mecanismo y factores de riesgo
Anticoagulantes ej. Warfarina Agentes Antiagregantes, ej. ticlopidina y aspirina. Agentes Trombolíticos (ej. uroquinasa, alteplase.) Prostaglandina E ₁ o sus derivados: ej. eritromicina, cimetidina, jugo de pomelo. Sustratos de la enzima metabolizadora de drogas CYP3A4 (ej. diltiazem) inhibidores de la enzima metabolizadora de drogas CYP2C19 (ej. omeprazol)	Si se produjera sangrado, la tendencia al mismo pueda aumentar. Pruebas de coagulación u plaquetaria, otros procedimientos de control adecuados deberían ser empleados. Los efectos de Cilostazol pueden potenciarse cuando estas drogas se administran concomitantemente. Debería reducirse la dosis de Cilostazol o iniciar el tratamiento con menor dosis cuando estas drogas se administran concomitantemente. Se les debe advertir a los pacientes de no tomar jugo de pomelo mientras se encuentra bajo tratamiento.	Posee un efecto inhibitorio puede aumentar sobre la agregación plaquetaria la coadministración. Las concentraciones plasmáticas de cilostazol aumentan cuando se administra concomitantemente con estas drogas que inhiben las enzimas metabolizadoras de drogas, CYP3A4 Y CYP2C19.

Interacciones: La coadministración de Cilostazol con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 (ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, diltiazem) e inhibidores fuertes de CYP2C19 (ej. ticlopidina, fluconazol, omeprazol) aumenta 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.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada:

Los estudios farmacocinéticos no han mostrado efecto de la edad en el metabolismo, distribución y eliminación de Cilostazol.



Uso durante el Embarazo y la Lactancia:

- Los estudios de reproducción en ratas y de teratogenicidad con Cilostazol demostraron un aumento en el número de fetos anormales, bajo peso al nacer y un aumento en el número de mortinatos. No debería administrarse Cilostazol a embarazadas o mujeres con posibilidad de embarazo.
- Estudios realizados en ratas demostraron que Cilostazol se distribuye en la leche materna de ratas. Las mujeres en tratamiento con Cilostazol deben evitar o interrumpir el amamantamiento.

Uso en Pediatría:

La seguridad de uso de Cilostazol en niños no ha sido establecida. (La experiencia clínica en niños es limitada).

Otras Precauciones:

- El Cilostazol es una droga con actividad inhibitoria sobre PDE III. Se deberá tener precaución al administrar Cilostazol en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Estudios realizados fuera de Japón con otros agentes cardiotónicos que inhiben PDE III, han demostrado menor sobrevida que placebo en pacientes con Insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA clase III y IV).
- En estudios de toxicidad con Cilostazol realizados en perros, según estudios publicados, se pudo observar engrosamiento del miocardio y daño arterial coronario con dosis altas a las 13 y 52 semanas.

Las dosis que no produjeron toxicidad fueron de 30 y 12 mg/kg/día, respectivamente. Estos cambios en el corazón no fueron observados en ratas ni en monos, lo cual sugiere que los efectos cardiacos de cilostazol son especie especificos (perros). Estos cambios también fueron reportados en estudios de otros inhibidores de PDE y con vasodilatadores, según estudios publicados.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas, incluyendo pruebas de laboratorio anormales, según estudios publicados, fueron reportadas en 299 (6.84%) de un total de 4370 pacientes recibiendo cilostazol. Las siguientes reacciones adversas incluyen aquellos reportes sin información en cuanto a frecuencia de aparición.

1. Reacciones adversas de Significancia Clínica

- **Hemorragias:** puede producirse una tendencia hacia hemorragias anormales, incluyendo hemorragia cerebral, hemorragia pulmonar, hemorragia vitrea (frecuencia desconocida*), hemorragia digestiva y epistaxis.

Si se observa cualquier signo de hemorragia, la medicación debería ser discontinuada y se deberán tomar medidas correctivas apropiadas.


Muriel Papsian Knoll
Directora Técnica
FranceLab S.A.



- Neumonía Intersticial: (frecuencia desconocida*) Puede producirse neumonía intersticial acompañada de fiebre, tos, disnea, rayos X anormales y eosinofilia. Si se sospechara cualquier signo de neumonía intersticial, la medicación debería discontinuarse y se deberían tomar correctivas apropiadas.

- **Infarto de miocardio, angina pectoris y taquicardia ventricular**

(Frecuencia desconocida*) fueron reportados en pacientes bajo tratamiento con cilostazol.

Si se produjera cualquier signo de estas reacciones adversas, la droga deberá discontinuarse y se deberían tomar adecuadas medidas correctivas.


1. Otras Reacciones Adversas

GENERALES	FRECUENCIA 0,1 A MENOS DE 5%	FRECUENCIA MENOR AL 0,1%	FRECUENCIA DESCONOCIDA
Hipersensibilidad	**Rash	Erupción, urticaria y prurito.	Fotosensibilidad.
***Cardiovascular	Palpitaciones, taquicardia y sensación de acaloramiento.	Aumento de la presión sanguínea.	Arritmias incluyendo fibrilación auricular taquicardia supraventricular y extrasístoles ventriculares y alteración de la presión sanguínea
Psiconeurológico***	Cefaleas, mareos	Insomnio, somnolencia, aturdimiento	Temblor
Gastrointestinal	Dolor abdominal náuseas, vómitos anorexia y diarrea	Pirosis y distensión abdominal	
Hematológico		Anemia, leucopenia y trombocitopenia	
Tendencia al sangrado	Hemorragia subcutánea	Hematuria	
Hepáticas Renales	Disfunción hepática, incluyendo aumento de GOT, GPT, fosfatasa alcalina y LDH	Aumento de uremia, creatinina y ácido úrico	Ictericia

(*) Información respecto a frecuencia de aparición no fue obtenida dado que las reacciones adversas fueron reportadas espontáneamente.

(**) Si dichos signos o síntomas son observados, la droga debería ser discontinuada.

(***) Si dichos signos o síntomas son observados, se debería reducir la dosis, discontinuar el tratamiento, o tomar otras medidas correctivas adecuadas.


Muriel Papalán Knoll
Directora Técnica
FranceLab S.A.



SOBREDOSIS

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis.

Sobredosificación:

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

Marque 011 si reside en el interior del país:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 CABA (011)-4962-2247
ó (011)- 4962-6666

Atención especializada para adultos:

Hospital Fernández, Cerviño 3356, CABA- (011)-4808-2655

Hospital A. Posadas: Pte. Illia s/n y Marconi, Haedo, Pcia de Buenos Aires
(011)-4654-6648/4658-7777

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua 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:

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

Presentación:

CILOSTAZOL 50 y 100 mg: 30 y 60 comprimidos y 250, 500 y 1000, para uso hospitalario exclusivo.

Conservación: Conservar entre 15 y 30 °C dentro de su estuche original.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud: Certificado N° 56.929

Aprobado por Disposición N° 8.041

Directora Técnica: A. Muriel Papasian Knöll (Farmacéutica)

Laboratorios Francelab Argentina
Lamadrid 665, Troncos del Talar, CP 1617, Tigre, Bs As
Tel: 4715-9532

Fecha de revisión última: "..../..../...."


Muriel Papasian Knöll
Directora Técnica
FranceLab S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-27584061-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Junio de 2018

Referencia: prospectos 5074-17-3 Certif 56929

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.08 17:45:12 -03'00'

Maria Liliana Chiesa
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.08 17:45:13 -03'00'