



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

DISPOSICIÓN N° 3270

BUENOS AIRES, 03 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022150-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS RICHET S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° 3270

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

0,
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° 3270

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CILOSTAZOL RICHET y nombre/s genérico/s CILOSTAZOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS RICHET S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

0.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



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

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-022150-12-0

DISPOSICIÓN N°: **3270**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N° 3270

Nombre comercial: CILOSTAZOL RICHET

Nombre/s genérico/s: CILOSTAZOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: J. A. GARCIA N° 5420, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES – TERRERO 1251/53/59, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES- GALICIA N° 2652 /66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ALTERNATIVO).

5, Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CILOSTAZOL RICHET.

Clasificación ATC: B01AC23.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS ISQUEMICOS DE LOS MIEMBROS (ULCERAS, DOLOR, CLAUDICACION INTERMITENTE, SENSACION DE FRIO)DEBIDOS A ENFERMEDAD ARTERIAL OCLUSIVA CRÓNICA.



3270

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

Concentración/es: 50 mg DE CILOSTAZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CILOSTAZOL 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, LACTOSA 80 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 52.8 mg, TWEEN 80 0.2 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 9 mg, PVP K 30 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C. EN LUGAR SECO Y PROTEGIDO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CILOSTAZOL RICHET.

Clasificación ATC: B01AC23.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS ISQUEMICOS DE



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

LOS MIEMBROS (ULCERAS, DOLOR, CLAUDICACION INTERMITENTE, SENSACION DE FRIO)DEBIDOS A ENFERMEDAD ARTERIAL OCLUSIVA CRÓNICA.

Concentración/es: 100 mg DE CILOSTAZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CILOSTAZOL 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, LACTOSA 160 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 105.6 mg, TWEEN 80 0.4 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 2 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 18 mg, PVP K 30 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

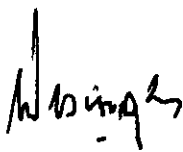
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C. EN LUGAR SECO Y PROTEGIDO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **3 2 7 0**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **3270**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

CILOSTAZOL RICHET CILOSTAZOL 50 MG - 100 MG COMPRIMIDOS

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULAS CUALICUANTITATIVAS

CILOSTAZOL RICHET 50 MG

Cada comprimido contiene:

Cilostazol	50,0 mg
Tween 80	0,2 mg
Laurilsulfato de Sodio	1,0 mg
Lactosa anhidra	80,0 mg
Croscarmelosa Sódica	9,0 mg
PVP K 30	5,0 mg
Celulosa Microcristalina	52,8 mg
Estearato de Magnesio	2,0 mg

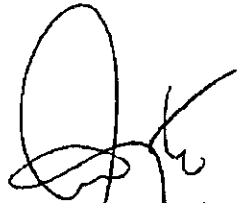
CILOSTAZOL RICHET 100 MG

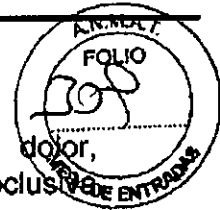
Cada comprimido contiene:

Cilostazol	100,0 mg
Tween 80	0,4 mg
Laurilsulfato de Sodio	2,0 mg
Lactosa anhidra	160,0 mg
Croscarmelosa Sódica	18,0 mg
PVP K 30	10,0 mg
Celulosa Microcristalina	105,6 mg
Estearato de Magnesio	4,0 mg

Acción terapéutica:

Agente antitrombótico y vasodilatador periférico.


LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539



Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas isquémicos de los miembros (úlceras, dolor, claudicación intermitente, sensación de frío) debidos a enfermedad arterial oclusiva crónica.

Características Farmacológicas/Propiedades:

Acción Farmacológica

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 III de AMP cíclico (AMPC), con el consiguiente incremento en los niveles de AMPC a nivel de plaquetas y músculo liso vascular.

Efecto antiagregante plaquetario: *In vitro:* el 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. El cilostazol tiene además un efecto dispersante de los agregados plaquetarios inducidos por diversos agentes agregantes. *In vivo:* el cilostazol administrado por vía oral a perros Beagle previene la agregación plaquetaria inducida por ADP o colágeno. Administrado por vía oral en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, el cilostazol previene la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, ácido araquidónico o epinefrina. El inicio de la acción antiagregante en humanos es rápida luego de la administración y persiste con la administración repetida.

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

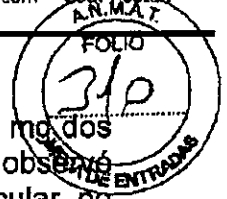
En pacientes tratados con 100 mg de cilostazol dos veces por día se ha examinado el efecto sobre los lípidos plasmáticos circulantes, observándose una reducción en los triglicéridos del 15% y un aumento del HDL del 10% comparado con placebo.

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 en las patas traseras de caninos inducida por la administración de laureato de sodio en la arteria femoral. Asimismo inhibe la oclusión trombótica de prótesis vasculares implantadas en caninos.

Efecto vasodilatador: cilostazol inhibe la contracción de la arteria femoral canina aislada, inducida por KCl o prostaglandina F2a y aumenta el flujo arterial femoral en perros anestesiados. En pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros se ha demostrado mediante pletismografía que el 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.

Efectos cardiovasculares: en perros y monos, cilostazol incrementa la frecuencia cardíaca, la fuerza contráctil del miocardio, el flujo coronario sanguíneo así como también la automatización ventricular, como es de esperar de un inhibidor de la fosfodiesterasa III. La fuerza contráctil incrementó con las dosis necesarias para la inhibición de la agregación plaquetaria. La conducción A-V fue acelerada. En humanos, la frecuencia cardíaca aumentó en forma proporcional con la dosis con un



promedio de 5,1 y 7,4 latidos por minuto en pacientes tratados con 50 y 100 mg dos veces por día, respectivamente. En 264 pacientes evaluados con holter, se observó incrementos en los latidos ventriculares prematuros y taquicardia ventricular no sostenida en un número mayor de pacientes tratados con cilostazol que en los tratados con placebo; este aumento no fue dosis dependiente.

En estudios clínicos "doble-ciego" en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica se observó que los síntomas y signos isquémicos, 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

Cilostazol es absorbido luego de la administración oral. Dentro de los cuatro días de la administración de 100 mg de cilostazol 2 veces al día se alcanzan concentraciones plasmáticas estables. Una comida rica en grasas incrementa la absorción, observándose un incremento del 90% en la $C_{máx}$ y un incremento del 25% en el AUC. La biodisponibilidad absoluta se desconoce. Cilostazol es extensamente metabolizado por el citocromo P450, principalmente el CYP3A4 y, en menor medida, CYP2C19. Los metabolitos son eliminados mayoritariamente por orina. Dos metabolitos son activos; uno de ellos daría cuenta de al menos el 50% de la actividad farmacológica (inhibición de la fosfodiesterasa III) de cilostazol. Cilostazol y este metabolito activo poseen una vida de eliminación aparente de alrededor de 11-13 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.

El cilostazol circula en el plasma unido a proteínas, predominantemente a la albúmina, en un 95-98%. La disfunción hepática leve no afecta la unión a proteínas. La fracción libre de cilostazol es 27% mayor en individuos con disfunción renal que en voluntarios sanos. El desplazamiento de cilostazol de su unión a proteínas plasmáticas por eritromicina, quinidina, warfarina, y omeprazol no fue clínicamente significativo.

Cilostazol es eliminado principalmente por metabolismo y subsecuente excreción urinaria de metabolitos. En base a estudios in vitro, las principales isoenzimas involucradas en el metabolismo de cilostazol, son CYP3A4, y en menor medida, CYP2C19. La enzima responsable del metabolismo del metabolito principal, se desconoce.

Luego de la administración oral de 100 mg de cilostazol radiomarcado, el 56% del total de los analitos era cilostazol, un 15% era 3,4-dehidro-cilostazol (4-7 veces la actividad de cilostazol), y un 4% era 4-trans-hidroxi-cilostazol (un quinto de la actividad de cilostazol). La principal ruta de eliminación fue la urinaria (74%), el remanente fue excretado en las heces (20%). En la orina no se encontraron cantidades medibles de cilostazol sin metabolizar, y menos del 2% de la dosis fue excretada como 3,4-dehidro-cilostazol. No hay evidencia de inducción de microenzimas hepáticas.

Poblaciones especiales:

Sexo y edad: los parámetros farmacocinéticos no se alteran en función del sexo o la

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10/254
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539



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 se observa un incremento de las concentraciones de los metabolitos y una alteración en la unión a proteínas del cilostazol y de sus metabolitos. Sin embargo, la actividad farmacológica esperada se modifica levemente. 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.

Posología y forma de administración:

La dosis habitual en adultos es de 1 comprimido de 100 mg dos veces al día, por vía oral, administrado al menos media hora antes o dos horas después del desayuno y cena.

La dosis puede ajustarse de acuerdo con la edad del paciente y la severidad de los síntomas.

La mitad de la dosis habitual, es decir una dosis de 50 mg dos veces al día, deberá considerarse en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 25 ml/min) y durante la administración concomitante de inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina y diltiazem, y de inhibidores del CYP2C19 como el omeprazol.

Los pacientes pueden experimentar una mejora a las 2-4 semanas del inicio del tratamiento, no obstante pueden ser necesarias hasta 12 semanas de tratamiento para alcanzar completo efecto terapéutico.

Discontinuación del tratamiento: la dosis de cilostazol puede ser reducida o puede discontinuarse el tratamiento sin verificarse efecto rebote (ej.: hiperagregabilidad plaquetaria).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Pacientes con cuadros hemorrágicos (por ej. hemofilia, fragilidad capilar, hemorragia del tracto gastrointestinal superior, hemorragia del tracto urinario, hemoptisis, y hemorragia del cuerpo vítreo).

Embarazo confirmado o presunto (Véase Embarazo y Lactancia).

Pacientes con falla cardíaca congestiva de cualquier severidad.

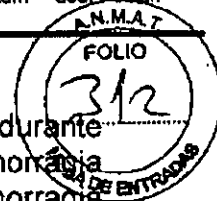
Advertencias:

Estudios realizados fuera de Japón con otros agentes cardiotónicos que como cilostazol inhiben PDE III, han demostrado menor sobrevida que placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA clase III y IV).

No hay información sobre el riesgo a largo plazo en estos pacientes o el riesgo en pacientes con enfermedades cardíacas subyacentes más severas.

En estudios de toxicidad, en perros, con dosis altas de cilostazol (≥ 150 mg/kg/día

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539



durante 13 semanas, ≥ 30 mg/kg/día durante 52 semanas y ≥ 450 mg/kg/día durante 2 semanas) se pudo observar lesiones cardiovasculares que incluyen hemorragia endocárdica, depósito de hemosiderina, fibrosis del ventrículo izquierdo, hemorragia de la pared auricular derecha, hemorragia y necrosis del músculo liso en la pared de la arteria coronaria, engrosamiento de la Intima de la arteria coronaria, y arteritis y periarteritis coronaria. Lesiones similares fueron reportadas en perros luego de la administración de otros agentes inotrópicos positivos (incluyendo inhibidores de la fosfodiesterasa III) y/u otros agentes vasodilatadores.

Las dosis que no produjeron toxicidad fueron 30 y 12 mg/kg/día. Estos cambios en el corazón no fueron observados en ratas ni en monos, lo cual sugiere que los efectos cardíacos de cilostazol son especie específicos (perros).

Precauciones:

Cilostazol debe administrarse con especial precaución en las siguientes situaciones: Pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios o agentes trombolíticos, prostaglandina E1, o sus derivados. (Véase Interacciones Medicamentosas).

Pacientes durante el período menstrual (riesgo de menorragia).

Pacientes con tendencia al sangrado o con predisposición al mismo.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal severa (posible incremento en las concentraciones plasmáticas de cilostazol o sus metabolitos) (Véase Farmacocinética).

Uso en pacientes geriátricos: puede ser necesario un ajuste de la dosis u otras medidas apropiadas cuando se prescribe cilostazol a pacientes ancianos, dado que estos pueden ser fisiológicamente más sensibles a la droga que los pacientes jóvenes.

Uso en Pediatría: la seguridad y eficacia del uso de cilostazol en niños no ha sido establecida.

Embarazo: 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 habiendo estudios bien controlados en embarazadas, cilostazol no debe administrarse durante el embarazo.

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

Interacciones medicamentosas:

Anticoagulantes (ej.: warfarina, heparina, acenocumarol) / Agentes Antiagregantes plaquetarios (ej.: aspirina, ticlopidina) / Agentes trombolíticos (ej.: uroquinasa, alteplase, estreptoquinasa) / Prostaglandina E1 o sus derivados (ej.: alprostadil, limaprost, alfadex): la co-administración con estas drogas puede incrementar la tendencia al sangrado. Durante el tratamiento conjunto deberán realizarse pruebas de coagulación u otros controles adecuados a fin de minimizar el riesgo de hemorragia.

Inhibidores de la enzima metabolizadora de drogas CYP3A4 (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): las concentraciones plasmáticas de cilostazol y/o su principal metabolito aumentan cuando se administra conjuntamente con drogas que inhiben el CYP3A4 y el CYP2C19, pudiendo potenciarse los efectos de cilostazol. Deberá reducirse la dosis de cilostazol o iniciarse el tratamiento con una dosis menor cuando estas drogas se administren concomitantemente. Deberá advertirse a los pacientes que se abstengan de consumir jugo de pomelo mientras se encuentren bajo tratamiento con cilostazol.

Cilostazol no parece causar un incremento en los niveles sanguíneos de las drogas metabolizadas por el CYP3A4 tales como lovastatín.

Reacciones adversas:

A continuación se describen los efectos adversos emergentes de estudios clínicos placebo controlados.

Con una frecuencia $\geq 2\%$ en pacientes tratados con 50 ó 100 mg de cilostazol dos veces al día y dos veces superior a placebo en pacientes tratados con 100 mg de cilostazol dos veces al día, se han reportado:

Cardiovasculares: palpitaciones, taquicardia.

Digestivos: deposiciones anormales, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas.

Metabólicos y Nutricionales: edema periférico.

Musculoesqueléticos: mialgia.

Sistema Nervioso: mareos, vértigo.

Respiratorios: incremento de la tos, faringitis, rinitis.

Otros: dolor abdominal, dolor de espalda, cefaleas, infección.

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

Con una frecuencia $\geq 2\%$ en pacientes tratados con 50 ó 100 mg de cilostazol dos veces al día y al menos tan frecuentes en el grupo placebo como en el grupo tratado con 100 mg de cilostazol dos veces al día, se han reportado: astenia, hipertensión, vómitos, calambres de piernas, hiperestesia, parestesia, disnea, rash, hematuria, infección del tracto urinario, síndrome gripal, angina pectoris, artritis y bronquitis.

Los efectos adversos menos frecuentes ($< 2\%$) reportados en pacientes tratados con 50 ó 100 mg de cilostazol dos veces al día, y con una frecuencia mayor en el grupo tratado con 100 mg de cilostazol que en el grupo placebo, fueron:

Cardiovasculares: fibrilación auricular, aleteo ventricular, infarto cerebral, isquemia cerebral, falla cardíaca congestiva, paro cardíaco, hemorragia, hipotensión, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, arritmia nodal, hipotensión postural, taquicardia ventricular y supraventricular, síncope, venas varicosas, vasodilatación, extrasístoles ventriculares.

Digestivos: anorexia, colelitiasis, colitis, úlcera duodenal, duodenitis, hemorragia esofágica, esofagitis, incremento de la gGT, gastritis, gastroenteritis, hemorragia gingival, hematemesis, melena, úlcera péptica, absceso periodontal, hemorragia rectal, úlcera gástrica, edema de lengua.

Endocrinológicos: diabetes mellitus.

Hematológicos y Linfáticos: anemia, equimosis, anemia debido a deficiencia de hierro, policitemia, púrpura.

Metabólicos y Nutricionales: aumento de la creatinina, gota, hiperlipemia, hiperuricemia.

LABORATORIOS RICHET S.A.
 HORACIO R. LANCELLOTTI
 FARMACEUTICO - M.N. 10.284
 DIRECTOR TECNICO
 DNI 11.703.539

3270

Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires – Argentina



Musculoesqueléticos: artralgia, dolor óseo, bursitis.

Sistema Nervioso: ansiedad, insomnio, neuralgia.

Respiratorios: asma, epistaxis, hemoptisis, neumonía, sinusitis.

Piel y Apéndices: sequedad de la piel, furunculosis, hipertrofia de la piel, urticaria.

Sensoriales: ambliopía, ceguera, conjuntivitis, diplopía, dolor ocular, hemorragia ocular, hemorragia retinal, tinnitus.

Urogenitales: albuminuria, cistitis, frecuencia urinaria, hemorragia vaginal, vaginitis.

Otros: escalofríos, edema facial, fiebre, edema generalizado, rigidez de cuello, malestar, dolor pélvico, hemorragia retroperitoneal.

Sobredosis:

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, hipotensión, 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.

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

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

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160.

- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

Presentaciones:

Cilostazol Richet 50 y 100 mg: Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos.

Envases para uso hospitalario conteniendo 500 y 1000 comprimidos.

Conservación:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59. C1416DNB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
PNI 11.203.639

3270

Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina



PROYECTO DE ROTULO

CILOSTAZOL RICHET CILOSTAZOL 50 MG COMPRIMIDOS

Industria Argentina

Venta bajo receta

CILOSTAZOL RICHET 50 MG

Cada comprimido contiene:

Cilostazol	50,0 mg
Tween 80	0,2 mg
Laurilsulfato de Sodio	1,0 mg
Lactosa anhidra	80,0 mg
Croscaramelosa Sódica	9,0 mg
PVP K 30	5,0 mg
Celulosa Microcristalina	52,8 mg
Estearato de Magnesio	2,0 mg

Presentación: Envase conteniendo 15 comprimidos. (*)

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59. C1416DNB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.

(*) Rótulo válido para las presentaciones conteniendo 30 y 60 comprimidos.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

PROYECTO DE ROTULO

CILOSTAZOL RICHET CILOSTAZOL 50 MG COMPRIMIDOS



USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Industria Argentina

Venta bajo receta

CILOSTAZOL RICHET 50 MG

Cada comprimido contiene:

Cilostazol	50,0 mg
Tween 80	0,2 mg
Laurilsulfato de Sodio	1,0 mg
Lactosa anhidra	80,0 mg
Croscarmelosa Sódica	9,0 mg
PVP K 30	5,0 mg
Celulosa Microcristalina	52,8 mg
Estearato de Magnesio	2,0 mg

Presentación: Envase conteniendo 500 comprimidos. (*)

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59. C1416DNB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.

(*) Rótulo válido para las presentaciones conteniendo 1000 comprimidos.

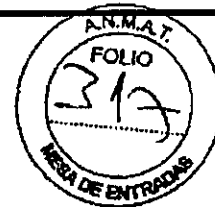
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

3270

Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires – Argentina



PROYECTO DE ROTULO

CILOSTAZOL RICHET CILOSTAZOL 100 MG COMPRIMIDOS

Industria Argentina

Venta bajo receta

CILOSTAZOL RICHET 100 MG

Cada comprimido contiene:

Cilostazol	100,0 mg
Tween 80	0,4 mg
Laurilsulfato de Sodio	2,0 mg
Lactosa anhidra	160,0 mg
Croscaramelosa Sódica	18,0 mg
PVP K 30	10,0 mg
Celulosa Microcristalina	105,6 mg
Estearato de Magnesio	4,0 mg

Presentación: Envase conteniendo 15 comprimidos. (*)

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59. C1416DNB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.

(*) Rótulo válido para las presentaciones conteniendo 30 y 60 comprimidos.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.284
DIRECTOR TECNICO
DN: 11.203.559

3270

Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX 00 54 11 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires – Argentina

PROYECTO DE ROTULO

CILOSTAZOL RICHET CILOSTAZOL 100 MG COMPRIMIDOS



USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Industria Argentina

Venta bajo receta

CILOSTAZOL RICHET 100 MG

Cada comprimido contiene:

Cilostazol	100,0 mg
Tween 80	0,4 mg
Laurilsulfato de Sodio	2,0 mg
Lactosa anhidra	160,0 mg
Croscaramelosa Sódica	18,0 mg
PVP K 30	10,0 mg
Celulosa Microcristalina	105,6 mg
Estearato de Magnesio	4,0 mg

Presentación: Envase conteniendo 500 comprimidos. (*)

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59. C1416DNB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.

(*) Rótulo válido para las presentaciones conteniendo 1000 comprimidos.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELOTI
FARMACEUTICO - M.N. 19264
DIRECTOR TECNICO
CNI 11.203.539



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022150-12-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3270 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS RICHET S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

5,

Nombre comercial: CILOSTAZOL RICHET

Nombre/s genérico/s: CILOSTAZOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: J. A. GARCIA Nº 5420, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES – TERRERO 1251/53/59, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES- GALICIA Nº 2652 /66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ALTERNATIVO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

h



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CILOSTAZOL RICHET.

Clasificación ATC: B01AC23.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS ISQUEMICOS DE LOS MIEMBROS (ULCERAS, DOLOR, CLAUDICACION INTERMITENTE, SENSACION DE FRIO)DEBIDOS A ENFERMEDAD ARTERIAL OCLUSIVA CRÓNICA.

Concentración/es: 50 mg DE CILOSTAZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CILOSTAZOL 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, LACTOSA 80 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 52.8 mg, TWEEN 80 0.2 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 9 mg, PVP K 30 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C. EN LUGAR SECO Y PROTEGIDO DE LA LUZ.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CILOSTAZOL RICHET.

Clasificación ATC: B01AC23.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS ISQUEMICOS DE LOS MIEMBROS (ULCERAS, DOLOR, CLAUDICACION INTERMITENTE, SENSACION DE FRIO)DEBIDOS A ENFERMEDAD ARTERIAL OCLUSIVA CRÓNICA.

Concentración/es: 100 mg DE CILOSTAZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CILOSTAZOL 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, LACTOSA 160 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 105.6 mg, TWEEN 80 0.4 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 2 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 18 mg, PVP K 30 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.



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

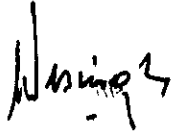
Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C. EN LUGAR SECO
Y PROTEGIDO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS RICHEL S.A. el Certificado N° **P 57163**, en
la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 03 JUN 2013 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

3270


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.