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

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 1 930

BUENOS AIRES, 27 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017635-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DENCILOX / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50 mg – 100 mg, aprobada por Certificado Nº 52.669.

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 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 115 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DENCILOX / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50 mg – 100 mg, aprobada por Certificado Nº 52.669 y Disposición Nº 7030/05, propiedad de la firma DENVER FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 43 a 63, para los prospectos y de fojas 65 a 76, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7030/05 los prospectos autorizados por las fojas 43 a 49 y la información para el paciente autorizada por las fojas 65 a 68, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.669 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-017635-13-9

DISPOSICIÓN Nº 1 930

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 1930 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.669 y de acuerdo a lo solicitado por la firma DENVER FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7030/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012939-05-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7030/05.-	Prospectos de fs. 43 a 63, corresponde desglosar de fs. 43 a 49. Información para el paciente de fs. 65 a 76, corresponde desglosar de fs. 65 a 68.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma DENVER FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.669 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 27 MAR 2014,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-017635-13-9

DISPOSICIÓN Nº 1930

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

A.N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

DENCILOX®
CILOSTAZOL 50 mg y 100 mg
Comprimidos

Industria Argentina | Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **DENCILOX®** 50 mg contiene:
Cilostazol..... 50 mg
Excipientes: Almidón pregelatinizado; Celulosa microcristalina; Lauril sulfato de sodio; Dióxido de silicio coloidal; Croscarmellosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido de **DENCILOX®** 100 mg contiene:
Cilostazol..... 100 mg
Excipientes: Almidón pregelatinizado; Celulosa microcristalina; Lauril sulfato de sodio; Dióxido de silicio coloidal; Croscarmellosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: B01AC23
Agente vasodilatador periférico y antiagregante plaquetario.

INDICACIONES

DENCILOX® 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.
También está indicado para la prevención de la recurrencia del infarto cerebral (excepto infarto cardioembólico).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción:
Cilostazol produce su efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario a través de la inhibición específica de la enzima fosfodiesterasa tipo III de AMP cíclico (AMPc-PDE III), con lo que disminuye la degradación del AMPc y provoca el aumento de los niveles de AMPc en el músculo liso vascular y plaquetas.
Efecto antiagregante plaquetario: In vitro, 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. En pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, Cilostazol administrado por vía oral previene la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, ácido araquidónico o epinefrina. El efecto antiagregante aparece rápidamente y no disminuye con la administración prolongada. Luego de la suspensión de la droga, la agregación plaquetaria regresa a los niveles basales entre las 48 y 96 horas a medida que disminuye la concentración plasmática de Cilostazol, sin que se observe fenómeno de rebote.
Efecto Vasodilatador: En pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros, se ha demostrado mediante pletismografía que Cilostazol incrementa el flujo sanguíneo a nivel del tobillo y la pantorrilla del miembro isquémico. Estudios de termografía han evidenciado la elevación de la temperatura y el flujo sanguíneo de las extremidades en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros.
Estudios clínicos doble ciego en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, demostraron que los síntomas y signos isquémicos tales como úlcera, dolor y sensación de frío, mejoran en la

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADAS

mayoría de los casos: mejoría importante o moderada en 67,2 % de los pacientes; mejoría leve en el 18,4 %.

Propiedades Farmacocinéticas

Dentro de los cuatro días posteriores a la administración de dosis repetidas de Cilostazol 100 mg dos veces al día, se alcanza concentraciones plasmáticas estables. El pico plasmático ocurre a las 2,7 ±1,4 horas 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 10,5 ± 4,4 horas. La vida media de eliminación de los dos principales metabolitos de Cilostazol es similar a la de este compuesto. La farmacocinética de 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 Cilostazol es del 100% comparada con una formulación en suspensión oral. La administración de Cilostazol con las comidas aumenta la velocidad de absorción, si bien no modifica significativamente la magnitud de la misma. La administración de Cilostazol junto con una comida rica en grasas aumenta la concentración plasmática pico un 91%, mientras que el área bajo la curva concentración - tiempo aumenta sólo un 24%. Cilostazol es eliminado fundamentalmente por metabolización y posterior excreción urinaria de los metabolitos. Las principales isoenzimas involucradas en este metabolismo son el citocromo P 450 (CYP) 3A4 y, en menor medida, CYP 2C19. Cilostazol circula en el plasma unido a proteínas, predominantemente a la albúmina en un 95 - 98%.

Poblaciones especiales:

Edad y género

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

Fumadores

El análisis farmacocinético poblacional sugiere que fumar disminuye la absorción del Cilostazol en un 20%.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Cilostazol y de sus metabolitos fue similar en pacientes con enfermedad hepática leve en comparación con sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no han sido estudiados.

Insuficiencia renal

La actividad farmacológica de Cilostazol y de sus metabolitos fue similar en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada y en sujetos normales. La insuficiencia renal grave aumenta los niveles plasmáticos de los metabolitos y altera la unión a proteínas de la droga madre y sus metabolitos. Sin embargo, la actividad farmacológica basada en las concentraciones plasmáticas y la potencia inhibitoria de la PDE III del Cilostazol y sus metabolitos no se modifica sustancialmente. En pacientes con insuficiencia renal severa existe una depuración disminuida del 4'-trans-hidroxicilostazol, por lo que deberá tenerse en cuenta al administrar Cilostazol en estos pacientes (ver Posología).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de **DENCILOX®** en adultos por vía oral es de 100 mg dos veces al día, a intervalos regulares. Es conveniente que la dosis sea ingerida una hora antes o bien 2 horas después del desayuno o la cena. Debe considerarse iniciar el tratamiento con una dosis de 50 mg cada 12 horas, o disminuir la dosis a 50 mg cada 12 horas, en los siguientes casos:

a) Administración simultánea de fármacos inhibidores del CYP3A4 como eritromicina, diltiazem, ketoconazol, itraconazol, o inhibidores del CYP2C19 como omeprazol (ver Interacciones).

b) Pacientes con insuficiencia renal severa (clearence de creatinina estimado: 25 mL / min).

El efecto terapéutico de Cilostazol puede ser observado rápidamente a las 2 a 4 semanas luego de iniciada la terapia, pero puede ser necesario esperar hasta 12 semanas de tratamiento continuo para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 45

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Cilostazol o a alguno de los componentes de la formulación.
- Cuadros hemorrágicos: Cilostazol está contraindicado en pacientes con trastornos de la hemostasia o con sangrado activo, tales como los pacientes con hemofilia, hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal, hemoptisis, hemorragia vítrea y otros sangrados mayores.
- Insuficiencia cardíaca congestiva de cualquier grado de severidad.
- Embarazo o posibilidad de embarazo, lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En las siguientes circunstancias, Cilostazol deberá utilizarse con precaución:

• Pacientes con tendencia al sangrado y en período de menstruación.

• Pacientes en tratamiento con anticoagulantes (acenocumarol, warfarina, heparina, etc.), agentes antiagregantes plaquetarios (aspirina, ticlopidina, etc.) o trombolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa, alteplase).

• Pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.

• Pacientes con estenosis no controlada de las arterias coronarias.

• Pacientes con diabetes mellitus o tolerancia anormal a la glucosa; cabe la probabilidad de sufrir episodios hemorrágicos.

• Pacientes con trastorno hepático grave. Puede aumentar la concentración de Cilostazol en la sangre.

• Pacientes con hipertensión arterial que tengan presión arterial elevada en forma continúa (hipertensión maligna) o hipertensión arterial no controlada.

• Pacientes con trastornos de la función renal. Puede empeorar el funcionamiento renal e incrementar la concentración de metabolitos de Cilostazol en la sangre.

Precauciones importantes:

• En pacientes con infarto cerebral, se debe iniciar la administración de Cilostazol únicamente una vez que los síntomas del infarto cerebral hayan sido estabilizados. Debe prestarse atención a las interacciones del fármaco con otros agentes inhibidores de la coagulación y agentes antiagregantes plaquetarios, y administrar Cilostazol con cuidado a pacientes con hipertensión no controlada. Se debe controlar por completo la presión arterial durante la administración del fármaco en estos pacientes.

• En pacientes con estenosis de las arterias coronarias, el incremento excesivo de la frecuencia del pulso durante la administración de Cilostazol puede producir angina de pecho. En estos casos deben tomarse las medidas adecuadas, por ejemplo, disminuir la dosis o suspender la administración del fármaco.

• Cilostazol tiene un efecto inhibidor de PDEIII. En un estudio comparativo controlado con placebo a largo plazo con agentes que tienen un efecto inhibidor de PDEIII (milrinona y vesnarinona), se registró una tasa de supervivencia menor que la del placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación III o IV de NYHA). Asimismo, en pacientes sin insuficiencia cardíaca congestiva, no se conoce el pronóstico con la administración a largo plazo de agentes inhibidores de PDEIII, entre ellos Cilostazol.

Reacciones adversas hematológicas:

Se han reportado raros casos de trombocitopenia o agranulocitosis cuando el tratamiento con Cilostazol no fue discontinuado de inmediato. No obstante, la agranulocitosis es habitualmente reversible luego de la suspensión de Cilostazol.

Uso con clopidogrel y otros agentes antiplaquetarios:

Cilostazol inhibe la agregación plaquetaria pero de manera reversible. Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con riesgo de sangrado por operaciones o procesos patológicos. Asimismo, se recomienda tener precaución en pacientes que reciben Cilostazol y algún agente antiplaquetario o pacientes con trombocitopenia. Si bien no es posible determinar si se produce un efecto aditivo en el tiempo de sangría durante la administración concomitante de Cilostazol y clopidogrel, se recomienda precaución para verificar el tiempo de sangría durante la coadministración.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

M.A.T. FOLIO 46 MESA DE ENTRADAS

Insuficiencia hepática:
No se han analizado casos de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa en ensayos clínicos. Por este motivo se sugiere precaución al administrar Cilostazol en estos pacientes.
Insuficiencia renal:
No se han estudiado casos de pacientes en diálisis, pero es poco probable que Cilostazol se pueda quitar eficazmente por diálisis debido a la alta fijación a las proteínas (95 a 98%). Se requiere especial precaución cuando se utiliza Cilostazol en pacientes con insuficiencia renal severa, esto es con un clearance de creatinina estimado < 25mL/min.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Cilostazol podría tener interacciones farmacodinámicas con otros inhibidores de la función plaquetaria así como interacciones farmacocinéticas debidas a los efectos de otras drogas sobre su metabolismo por los citrocromos CYP3A4 o CYP2C19. La reducción de la dosis de Cilostazol deberá considerarse cuando se administre de forma concomitante con inhibidores del CYP3A4 o CYP2C19. Cilostazol no parece inhibir el CYP3A4.
Aspirina
La coadministración por un breve plazo (≤ 4 días) de aspirina con Cilostazol incrementó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida ex vivo en un 22% - 37% en comparación con aspirina o Cilostazol solos. La coadministración a corto plazo (≤ 4 días) de aspirina con Cilostazol incrementó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida ex vivo por ácido araquidónico en un 20% en comparación con Cilostazol solo y en un 48% en comparación con aspirina sola. Sin embargo, la coadministración de la aspirina con Cilostazol a corto plazo no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina, el KPTT o el tiempo de sangrado en comparación con la aspirina sola. Los efectos de la coadministración a largo plazo en la población general son desconocidos. En estudios clínicos aleatorizados a doble ciego controlados con placebo, la administración de aspirina en dosis de 81 y 325 mg/día junto con Cilostazol por período de 54 a 137 días no se observó un incremento aparente en la incidencia de efectos adversos hemorrágicos en pacientes que tomaban aspirina junto con Cilostazol en comparación con los pacientes que tomaban placebo y dosis equivalentes de aspirina.
Warfarina
Las isoenzimas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de R-warfarina son CYP3A4, CYP1A2, y CYP2C19, y la CYP2C9 en el metabolismo de la S-warfarina. Cilostazol no inhibe el metabolismo o los efectos farmacológicos (tiempo de protrombina, KPTT, tiempo de sangrado, o la agregación plaquetaria) de R y S warfarina después de una única dosis de 25 mg de warfarina. El efecto de la administración concomitante de dosis múltiples de warfarina y Cilostazol sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de ambos fármacos es desconocida.
Clopidogrel
Dosis múltiples de clopidogrel no aumentan significativamente las concentraciones plasmáticas de Cilostazol en estado estable.
Inhibidores del citocromo CYP3A4.
-Inhibidores potentes de CYP3A4: una dosis de carga de 400 mg de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) seguida de la administración de dosis únicas de ketoconazol 400 mg y 100 mg de Cilostazol, aumentó la Cmáx de Cilostazol en un 94% y el AUC en un 117%. Es esperable que otros inhibidores potentes de CYP3A4, tales como itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona y sertralina, tengan un efecto similar (véase Posología).
-Inhibidores moderados del CYP3A4: eritromicina y otros antibióticos macrólidos: eritromicina es un inhibidor moderado del CYP3A4. La coadministración de eritromicina 500 mg cada 8 horas con una dosis única de 100 mg de Cilostazol aumentó la Cmáx de Cilostazol en un 47% y el AUC en un 73%. La inhibición del metabolismo de Cilostazol por la eritromicina aumentó el AUC de 4'-trans-hidroxi- cilostazol en un 141%. Otros antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina) pero no todos (por ejemplo, azitromicina), es esperable que tenga un efecto similar (ver Posología).
Diltiazem: La administración de Diltiazem 180 mg disminuyó el clearance de Cilostazol en un 30%. La Cmax de Cilostazol aumentó aproximadamente 30% y el AUC aumentó aproximadamente 40%.

A.N.M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

Zumo de pomelo: El zumo de pomelo aumentó la Cmáx de Cilostazol en un 50%, pero no tuvo efecto en el AUC.

Inhibidores del citocromo CYP2C19

Omeprazol: La administración conjunta de omeprazol no afectó significativamente el metabolismo de Cilostazol, pero la exposición sistémica al 3,4-dihidro-Cilostazol se incrementó en un 69%, probablemente como resultado de la potente inhibición del CYP2C19 por el omeprazol (véase Posología).

Quinidina: La administración concomitante de quinidina con una única dosis de 100mg de Cilostazol no alteró la farmacocinética de Cilostazol.

Lovastatina: La administración concomitante de Cilostazol con lovastatina redujo un 15% la C max y AUC de Cilostazol. También se observó una disminución, aunque no significativa, en las concentraciones de metabolitos del Cilostazol. La administración concomitante de Cilostazol con lovastatina aumentó el AUC de lovastatina y ß-hidroxi lovastatina en aproximadamente el 70%. Esto es probablemente clínicamente no significativo.

Embarazo y lactancia

Embarazo: El uso de Cilostazol en embarazadas o mujeres con posibilidad de embarazo está formalmente contraindicado, ya que se ha observado en animales de experimentación el descenso en el peso de los neonatos, así como el incremento en la incidencia de malformaciones cardiovasculares, renales y esqueléticas.

Lactancia: Las mujeres en tratamiento con Cilostazol deben evitar el amamantamiento ya que en animales de experimentación se ha detectado que la droga se excreta en la leche materna.

Uso pediátrico: No se aconseja el uso de Cilostazol en niños pues su eficacia y seguridad no han sido establecida en este grupo etario.

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

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos atribuidos al Cilostazol han sido evaluados ensayos clínicos comparativos con placebo en pacientes expuestos a una dosis de 50 o 100 mg de la droga dos veces al día.

En estos estudios, la cefalea fue el único efecto adverso que resultó en la interrupción del tratamiento, en ≥ 3% de los pacientes tratados con Cilostazol 50 o 100 mg dos veces al día, lo que se produjo con una incidencia de 1,3%, 3,5% y 0,3% en los pacientes tratados con Cilostazol 50 mg dos veces al día, 100 mg dos veces al día, o placebo, respectivamente. Otras causas frecuentes de discontinuación del tratamiento incluyeron palpitaciones y diarrea, ambas en el 1,1% de los pacientes tratados con Cilostazol en todas las dosis investigadas frente al 0,1 % de los que recibían placebo.

Los eventos adversos más comúnmente reportados y que ocurrieron en ensayos clínicos en ≥ 2% de los pacientes tratados con Cilostazol 50 o 100 mg administrados dos veces al día o con placebo se muestran en la tabla más abajo.

Otros eventos observados con una incidencia ≥ 2 %, pero que ocurrieron en el grupo de placebo al menos tan frecuentemente como con Cilostazol 100 mg fueron: astenia, hipertensión, vómitos, calambres en las piernas, hipostesia, parestesia, disnea, erupción, hematuria, infección del tracto urinario, síndrome gripal, angina de pecho, artritis, y bronquitis.

Evento Adverso (EA) por sistema corporal	Cilostazol 50 mg dos veces al día (% de casos)	Cilostazol 100 mg dos veces al día (%de casos)	Placebo (% de casos)
Cuerpo como un todo			
Dolor abdominal	4	5	3
Dolor dorsal	6	7	6
Cefalea	27	34	14
Infección	14	10	8
Sistema Cardiovascular			
Palpitaciones	5	10	1
Taquicardia	4	4	1

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Sistema Digestivo			
Deposiciones anormales	12	15	4
Diarrea	12	19	7
Dispepsia	6	6	4
Flatulencia	2	3	2
Náusea	6	7	6
Sistema Metabólico y Nutricional			
Edema periférico	9	7	4
Sistema Musculoesqulético			
Mialgias	2	3	2
Sistema Nervioso			
Mareos	9	1	6
Vértigo	3	10	1
Sistema Respiratorio			
Tos	3	4	3
Faringitis	7	10	7
Rinitis	12	7	5

Eventos adversos menos frecuentes (< 2 %), que fueron experimentados por pacientes expuestos a Cilostazol 50 mg o 100 mg dos veces por día en ensayos clínicos controlados y que se produjeron con una frecuencia mayor que en el grupo placebo con Cilostazol 100 mg dos veces por día, independientemente de la relación de sospecha con la droga, se enumeran a continuación:
Generales: Escalofríos, edema facial, fiebre, edema generalizado, malestar general, rigidez de cuello, dolor pélvico, hemorragia retroperitoneal.
Aparato Cardiovascular: Fibrilación auricular, aleteo auricular, infarto cerebral, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, hemorragia, hipotensión, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, arritmia nodal, hipotensión postural, taquicardia supraventricular, síncope, varices, vasodilatación, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular.
Aparato Digestivo: Anorexia, colelitiasis, colitis, úlcera duodenal, hemorragia esofágica, esofagitis, duodenitis, aumento de GGT, gastritis, gastroenteritis, hemorragia de encías, hematemesis, melena, úlcera péptica, absceso periodontal, hemorragia rectal, úlcera de estómago, edema de la lengua.
Sistema Endocrino: Diabetes mellitus.
Sistema Hemático y Linfático: Anemia, equimosis, anemia ferropénica, policitemia, púrpura.
Metabólicas y nutricionales: Aumento de la creatinina, gota, hiperlipemia, hiperuricemia.
Sistema Musculoesquelético: Artralgia, dolor de huesos, bursitis.
Sistema Nervioso: Ansiedad, insomnio, neuralgias.
Aparato Respiratorio: Asma, epistaxis, hemoptisis, neumonía, sinusitis.
Piel y anexos: Piel seca, forunculosis, hipertrofia de la piel, urticaria.
Órganos de los sentidos: Ambliopía, ceguera, conjuntivitis, diplopía, dolor de oído, hemorragia ocular, hemorragia retiniana, tinnitus.
Aparato Urogenital: Albuminuria, cistitis, frecuencia urinaria, hemorragia vaginal, vaginitis.
Otros eventos adversos reportados:
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Agranulocitosis, anemia aplásica, granulocitopenia, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, tendencia al sangrado
Trastornos cardíacos: Torsades de pointes, prolongación del intervalo QTc (torsades de pointes y prolongación del intervalo QTc ocurrido en pacientes con trastornos cardíacos, por ejemplo bloqueo completo auriculoventricular, insuficiencia cardiaca y bradiarritmia, cuando son tratados con Cilostazol).
Trastornos gastrointestinales: Hemorragia gastrointestinal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Dolor, dolor en el pecho, sofocos.
Trastornos hepatobiliares: Disfunción hepática, pruebas anormales de la función hepática, ictericia

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: Hematoma extradural y el hematoma subdural.
Laboratorio: Hiperglucemia, hiperuricemia, plaquetopenia, leucopenia, aumento de la urea, aumento de la presión arterial
Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia intracraneal, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Hemorragia pulmonar, neumonía intersticial
Piel y del tejido subcutáneo: Hemorragias subcutáneas, erupciones cutáneas y prurito incluyendo el síndrome de Stevens -Johnson, exantema cutáneo (dermatitis medicamentosa)
Trastornos vasculares: Trombosis subaguda (estos casos de trombosis subaguda ocurrieron en pacientes tratados con aspirina y uso de Cilostazol fuera del prospecto para la prevención de complicaciones trombóticas después de la colocación de stents coronarios)

SOBREDOSIS
La información acerca de la sobredosis aguda con Cilostazol en humanos es limitada. Los signos y síntomas de una sobredosis aguda podrían ser: cefalea severa, hipotensión, diarrea, taquicardia y arritmias cardíacas. Debido a que Cilostazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que la droga pueda ser removida por hemodiálisis o diálisis peritoneal. En caso de sobredosis, el tratamiento, debe iniciarse sin demoras y es sintomático y de sostén.
Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247
Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

CONSERVACION
Conservar a temperatura ambiente menor a 30º C y en lugar seco.

PRESENTACION
Envase conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:
- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar
-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 52.669

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Octubre 2013
Disposición ANMAT Nº:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

DENVER FARMA

ORIGINAL

1 930

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
DENCILOX®
CILOSTAZOL 50 mg y 100 mg
Comprimidos

Industria Argentina | Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
- Conserve este prospecto ya que pueda tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría perjudicarlos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

1. Qué contiene DENCILOX®

Cada comprimido de **DENCILOX®** 50 mg contiene:
Cilistazol..... 50 mg
Excipientes: Almidón pregelatinizado; Celulosa microcristalina; Lauril sulfato de sodio; Dióxido de silicio coloidal; Croscarmellosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido de **DENCILOX®** 100 mg contiene:
Cilistazol..... 100 mg
Excipientes: Almidón pregelatinizado; Celulosa microcristalina; Lauril sulfato de sodio; Dióxido de silicio coloidal; Croscarmellosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

2. Qué es DENCILOX® y cuál es su uso

DENCILOX® pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 3. Posee varios efectos que incluyen la dilatación de los vasos sanguíneos tales como las arterias de las piernas, y la reducción de la actividad coagulante de algunas células sanguíneas, llamadas plaquetas, dentro de los vasos sanguíneos.
Se le ha recetado **DENCILOX®** para tratar su "claudicación intermitente" u otros síntomas causados por la obstrucción al flujo de la sangre en sus arterias. La claudicación intermitente produce dolores similares a calambres en las piernas al caminar, causados por un riego sanguíneo insuficiente de sus piernas. **DENCILOX®** es capaz de aumentar la distancia que podrá caminar sin dolor, puesto que estimula la circulación sanguínea en sus piernas.
Su uso también está indicado para reducir la posibilidad de que se repita un infarto cerebral causado por la obstrucción en las arterias que irrigan el cerebro.

3. Qué consideraciones se deben tener en cuenta antes de empezar a tomar DENCILOX® comprimidos

*No tome **DENCILOX®***
• Si es alérgico (hipersensible) a cilostazol o cualquiera de los demás ingredientes de **DENCILOX®**.
• Si padece de "insuficiencia cardiaca".
• Si padece de "soplos cardíacos" por una enfermedad cardiaca o de cualquier otra alteración grave del ritmo del latido del corazón.
• Si sabe que padece de una condición que aumenta su riesgo de hemorragias o contusiones, tales como:
- úlcera(s) activa(s) del estómago;
- ataques cerebrales hemorrágicos en los últimos seis meses;
- problemas con sus ojos;
- presión arterial elevada no controlada adecuadamente.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

POLIO MESA DE ENTRADAS 66

• Si padece de una enfermedad renal grave o de una enfermedad hepática moderada o grave.
• Si está embarazada.

*Tenga especial cuidado con **DENCILOX®***

Antes de iniciar el tratamiento con **DENCILOX®**, su médico debe saber:

- Si padece de un problema cardiaco grave o
- Si tiene problemas con su presión arterial.
- Si se va a someter a una intervención quirúrgica incluyendo extracción dentaria, avise a su médico que está tomando **DENCILOX®**.

Si nota que con facilidad le salen hematomas o sufre hemorragias, deje de tomar **DENCILOX®** y consulte con su médico.

Uso de otros medicamentos

Antes de tomar **DENCILOX®**, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Debe informar a su médico especialmente si toma medicamentos empleados habitualmente para tratar condiciones dolorosas y/o inflamatorias de los músculos o articulaciones, o si toma medicamentos para reducir la coagulación sanguínea (p. ej., aspirina, clopidogrel, warfarina).

Si toma estos medicamentos con **DENCILOX®**, su médico puede realizar algunas pruebas analíticas rutinarias.

Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de **DENCILOX®** cuando se toman juntos. Pueden incrementar los efectos adversos de **DENCILOX®** o hacer **DENCILOX®** menos efectivo. **DENCILOX®** puede hacer lo mismo sobre otros medicamentos. Antes de empezar a tomar **DENCILOX®**, informe a su médico si está tomando:

• eritromicina o rifampicina (antibióticos);
• ketoconazol (para tratar infecciones producidas por hongos);
• omeprazol (para tratar el exceso de ácido en el estómago);
• diltiazem (para tratar la presión arterial elevada o angina de pecho);
• cisaprida (para tratar alteraciones del estómago);
• lovastatina o simvastatina (para tratar el colesterol elevado en sangre);
• halofantrina (para tratar la malaria);
• pimozida (para tratar enfermedades mentales);
• derivados ergóticos (para tratar la migraña);
• carbamazepina o fenitoína (para tratar las convulsiones);
• hierba de San Juan (planta medicinal).

Si no está seguro si los medicamentos que usted toma pueden alterar los efectos de **DENCILOX®**, consulte a su médico o farmacéutico.

Antes de iniciar el tratamiento con **DENCILOX®**, informe a su médico si está tomando medicamentos para la presión arterial elevada, porque **DENCILOX®** puede tener un efecto reductor adicional. Si su presión arterial disminuye muy rápidamente, esto podría provocar un aumento de su frecuencia cardiaca.

No obstante su médico decidirá lo que es más adecuado para usted, si requiere tomar los medicamentos arriba mencionados junto con **DENCILOX®**.

*Tomar **DENCILOX®** con los alimentos y bebidas*

Los comprimidos **DENCILOX®** deben tomarse 30 minutos antes o 2 horas después del desayuno y de la cena. Tome sus comprimidos siempre con un vaso de agua.

Embarazo y lactancia

DENCILOX® NO DEBE emplearse durante el embarazo.

NO SE RECOMIENDA el uso de **DENCILOX®** en madres en periodo de lactancia.

Si está embarazada, o cree que pudiera estarlo, o está en periodo de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

DENCILOX® puede causar mareos. Si se siente aturdido después de tomar **DENCILOX®** comprimidos, NO conduzca ni tampoco utilice herramientas o máquinas e informe a su médico o farmacéutico.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

4. Cómo tomar DENCILOX® comprimidos

• Siga exactamente las instrucciones de administración de **DENCILOX®** indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

• La dosis habitual es uno o dos comprimidos de 50 mg dos veces al día (por la mañana y por la noche). Esta dosis no necesita ser modificada en personas de edad avanzada.

• Los comprimidos de **DENCILOX®** deben tomarse 30 minutos antes o 2 horas después del desayuno y de la cena. Tome siempre sus comprimidos con un vaso de agua.

A veces puede sentir los efectos beneficiosos de **DENCILOX®** después de 4 a 12 semanas de tratamiento, mientras que en otros el efecto beneficioso puede aparecer luego de 16 a 24 semanas.

DENCILOX® no es adecuado para niños.

*Si olvidó tomar **DENCILOX®***

Si se olvidó tomar una dosis, no se preocupe; espere hasta la próxima dosis para tomar su próximo comprimido y siga luego su régimen de dosificación normal. NO tome una dosis doble para compensar un comprimido olvidado.

*Si interrumpe el tratamiento con **DENCILOX®***

Si interrumpe el tratamiento con **DENCILOX®** el dolor de sus piernas puede reaparecer o empeorar. Por tanto, sólo debe dejar de tomar **DENCILOX®** si advierte efectos adversos que requieran atención médica urgente (ver Efectos adversos) o si su médico se lo indica.

5. Qué pasa si usted toma demasiados comprimidos de DENCILOX®

Si por algún motivo tomó más comprimidos de **DENCILOX®** de lo que debiera, puede ser que padezca de signos y síntomas como cefalea grave, diarrea, una disminución rápida de la presión arterial e irregularidades del latido cardiaco.

Si tomó más comprimidos que la dosis prescrita por su médico, póngase en contacto inmediatamente con su médico o su hospital más cercano. Recuerde llevar el envase para indicar el medicamento que ha usado.

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

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

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

6. Los posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **DENCILOX®** puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si aparece uno de los efectos adversos siguientes puede ser que necesite atención médica urgente: problemas cerebrales, ataque cardiaco, problemas cardiacos que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de los tobillos, arritmias cardiacas (de nueva aparición o empeoramiento de otras existentes), hemorragias, facilidad para la aparición de hematomas, enfermedad grave con ampollas en la piel, boca, ojos y genitales, coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos causada por problemas hepáticos o de la sangre (ictericia). Deje de tomar **DENCILOX®** y póngase en contacto con un médico o bien acuda inmediatamente al hospital más cercano

Asimismo debe informar inmediatamente a su médico si tiene fiebre o dolor de garganta. Tal vez deba someterse a algunas pruebas analíticas y su médico decidirá sobre la continuación del tratamiento.

Se han notificado los siguientes efectos adversos para **DENCILOX®**. En tales casos debe informar a su médico cuanto antes:

Efectos adversos muy frecuentes (que afectan a más de 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, heces anormales, diarrea.

Efectos adversos frecuentes (que afectan a menos de 1 de cada 10, pero a más de 1 de cada 100 personas): taquicardia, palpitación cardiaca, dolor de pecho, vértigo, dolor de garganta, nariz goteante (rinitis), dolor abdominal, molestia abdominal (indigestión), sensación de malestar (náusea

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 68 MESA DE ENTRADAS

o vómito), eructos y flatulencia, hinchazón de los tobillos, los pies o la cara, erupciones cutáneas o cambios del aspecto de la piel, picazón, hemorragias focales en la piel, debilidad generalizada.
Efectos adversos poco frecuentes (que afectan a menos de 1 de cada 100, pero a más de 1 de cada 1.000 personas): problemas con el aporte sanguíneo al corazón, disnea, neumonía, tos, escalofríos, hemorragias inesperadas, tendencia a las hemorragias (p. ej., del estómago, del ojo o del músculo, de la nariz y sangre en la saliva o la orina), disminución de los glóbulos rojos en la sangre, vértigo al levantarse, desmayo, ansiedad, dificultad para dormirse, sueños anormales, reacciones alérgicas, dolores musculares, diabetes y elevado nivel de azúcar sanguíneo, dolor del estómago (gastritis). Puede haber un riesgo mayor de hemorragias del ojo en personas que padecen de diabetes.
Efectos adversos raros (que afectan a menos de 1 de cada 1.000, pero a más de 1 de cada 10.000 personas): tendencia a sangrar durante períodos más prolongados de lo habitual durante una hemorragia, aumento de las plaquetas en la sangre, problemas con los riñones.
Los siguientes efectos adversos han sido referidos durante el uso de Cilostazol pero no se conoce con qué frecuencia pueden ocurrir: cambios de la presión arterial, disminución de los glóbulos rojos, de los glóbulos blancos y de las plaquetas (otro tipo de células sanguíneas) en su sangre, dificultad para respirar, dificultad para moverse, fiebre, sofocos, eczemas y otras erupciones cutáneas, reducción de la sensibilidad en la piel, ojos llorosos o con legañas (conjuntivitis), zumbido del oído (tinnitus), falta de apetito (anorexia), problemas hepáticos (del hígado) incluyendo hepatitis, cambios en la orina.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.
Notificación de los efectos adversos:
Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:
- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar
-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

7. Cómo almacenar DENCILOX® comprimidos
Conservar a temperatura ambiente menor a 30° C y en lugar seco.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"

8. Presentaciones de DENCILOX®
Envase conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 52.669

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Octubre 2013
Disposición ANMAT Nº:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico