



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

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

DISPOSICIÓN N° 10944

BUENOS AIRES, 04 OCT. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011596-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TROMBONOT / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50 mg - 100 mg; aprobada por Certificado N° 51.586.

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 N° 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

*Handwritten signatures and initials:*  
A large stylized signature at the top left.  
Below it, the initials "S" and "N" are written.  
To the right of these initials is a handwritten number "1".



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

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

## DISPOSICIÓN N°

1 0 9 4 4

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha  
tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el  
Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de  
2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e  
información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal  
denominada TROMBONOT / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y  
concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50 mg – 100 mg, aprobada  
por Certificado N° 51.586 y Disposición N° 4900/04, propiedad de la  
firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de  
fojas 37 a 50, 67 a 80 y 97 a 110, para los prospectos, de fojas 29 a 36,



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

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

DISPOSICIÓN N°

10944

59 a 66 y 89 a 96, para los rótulos y de fojas 51 a 58, 81 a 88 y 111 a 118, para la información para el paciente.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4900/04 los rótulos autorizados por las fojas 29 a 30 y 33 a 34, los prospectos autorizados por las fojas 37 a 50 y la información para el paciente autorizada por las fojas 51 a 58, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.586 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011596-16-1

DISPOSICIÓN N° 10944

Jfs

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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 10944 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.586 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4900/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008783-03-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4900/04.	Prospectos de fs. 37 a 50, 67 a 80 y 97 a 110, corresponde desglosar de fs. 37 a 50. Rótulos de fs. 29 a 36, 59 a 66 y 89 a 96, corresponde desglosar de fs. 29 a 30, 33 a 34. Información para el paciente de fs. 51 a 58, 81 a 88 y 111 a 118, corresponde desglosar de fs. 51 a 58.-

*Handwritten signatures and initials*



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

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización N° 51.586 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.... **04 OCT. 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-011596-16-1

DISPOSICIÓN N° **10944**

Jfs

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



Laboratorios  
RICHMOND

10944

n 4 OCT. 2016  
TROMBONOT®



### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TROMBONOT®  
CILOSTAZOL 50 mg y 100 mg  
Comprimidos

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento


#### Fórmula Cualicuantitativa:

Cada comprimido de 50 mg contiene:

Principio activo	Cantidad
Cilostazol	50,00 mg
<b>Excipientes</b>	
Almidón de maíz	10,872 mg
Almidón glicolato de sodio	6,800 mg
Celulosa microcristalina (PH 102),	43,488 mg
Povidona K 30	6,800 mg
Estearato de magnesio	2,040 mg

Cada comprimido de 100 mg contiene:

Principio activo	Cantidad
Cilostazol	100,00 mg
<b>Excipientes</b>	
Almidón de maíz	21,74 mg
Almidón glicolato de sodio	13,60 mg
Celulosa microcristalina (PH 102)	86,98 mg
Povidona K 30	13,60 mg
Estearato de magnesio	4,08 mg

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**

10944



**TROMBONOT®**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Puede haber nueva información. Este prospecto no toma el lugar de hablar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

**Contenido del prospecto:**

1. ¿Qué es TROMBONOT® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de que empiece a tomar TROMBONOT®?
3. ¿Cómo tomar TROMBONOT®?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TROMBONOT®
6. Presentación

**1. ¿Qué es TROMBONOT® y para qué se utiliza?**


TROMBONOT® es un agente antiagregante plaquetario y vasodilatador periférico.

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

El principio activo de TROMBONOT® es Cilostazol

**2. ¿Qué necesita saber antes de que empiece a tomar TROMBONOT®**

- TROMBONOT® se debe tomar al menos una media hora antes o dos horas después de comer.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elyra Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**

1 0 9 4 4



**TROMBONOT®**

- Los efectos beneficiosos de **TROMBONOT®** sobre los síntomas isquémicos de los miembros (úlceras, dolor, claudicación intermitente, sensación de frío) puede no ser inmediata. A pesar de que el paciente puede experimentar el beneficio 2 a 4 semanas después del inicio del tratamiento, puede ser necesario un tratamiento de hasta 12 semanas antes de experimentar un efecto beneficioso

No tome **TROMBONOT®**

- Si es **alérgico** a cilostazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. **Consulte a su médico si piensa que ésto le afecta.**

**Usó de TROMBONOT® con otros medicamentos**

**Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.**

**TROMBONOT®** puede afectar el modo en el que otras drogas trabajan, y dichas drogas pueden afectar el modo en que cilostazol trabaja.

Debe considerarse iniciar el tratamiento o disminuir la dosis a 50 mg cada 12 horas Durante la administración concomitante con:


*Inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4 como:*

- Ketoconazol
- Itraconazol
- Eritromicina
- Diltiazem

*Inhibidores fuertes de CYP2C19 como:*

- Ticlopidina
- Fluconazol
- Omeprazol

Debe considerarse la reducción de la dosis a 50 mg dos veces al día.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada





Laboratorios  
**RICHMOND**



**TROMBONOT®**

**10944**

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando **TROMBONOT®**.

### **Embarazo y Lactancia**

Debido al riesgo potencial para los lactantes de transferencia de cilostazol a través de la leche materna, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir **TROMBONOT®**.

### **3. ¿Cómo tomar TROMBONOT®?**

**Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico.** En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

**Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar TROMBONOT®** sin hablar primero con su médico.

### **¿Cuánto tomar?**

La dosis habitual de **TROMBONOT®** en adultos y adolescentes mayores de 12 años es: **100 mg dos veces al día y se lo debe tomar** media hora antes o dos horas después del desayuno y la cena.

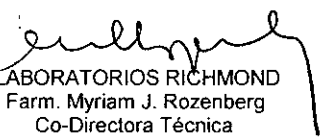
Se puede ajustar la dosis de acuerdo a la edad del paciente y la severidad de los síntomas.

### **Si toma más medicamento del que debe**

Si accidentalmente toma más **TROMBONOT®** del que debe, comuníquese a su médico o farmacéutico, o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano para más información.

### **4. Posibles efectos adversos**

El único efecto adverso que resulta en la interrupción del tratamiento en  $\geq 3\%$  de pacientes tratados con **TROMBONOT®** 50 o 100 mg dos veces al día fue la cefalea, que se produjo con una incidencia de 1.3%, 3.5% y 0.3% en los pacientes

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**TROMBONOT<sup>®</sup> 10944**

tratados con **TROMBONOT<sup>®</sup>** 50 mg dos veces diario, 100 mg dos veces al día, o placebo, respectivamente.

Otras causas frecuentes de interrupción incluyen palpitaciones y diarrea, tanto en el 1,1% de cilostazol (todas las dosis) frente al 0,1% para el placebo.

Otros eventos observados con una incidencia  $\geq 2\%$ , pero que se produjeron en el grupo de placebo fueron:

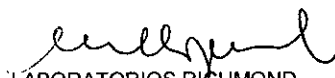
- Astenia
- Hipertensión
- Vómitos
- Calambres en las piernas
- Hipoestesia
- Parestesia
- Disnea
- Erupción cutánea
- Hematuria
- Infección del tracto urinario
- Síndrome gripal
- Angina de pecho
- Artritis y bronquitis.

Los eventos adversos menos frecuentes ( $< 2\%$ ) que fueron experimentados por un grupo de pacientes que tomaron Cilostazol 50 mg dos veces al día o 100 mg dos veces al día en ensayos de laboratorio se enumeran a continuación:

**Cuerpo como un todo:** Escalofríos, edema facial, fiebre, edema generalizado, malestar general, rigidez de cuello, dolor pélvico, hemorragia retroperitoneal.

**Cardiovascular:** Fibrilación auricular, aleteo auricular, infarto cerebral, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, hemorragia, hipotensión, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, arritmia nodal, hipotensión postural, taquicardia supraventricular, síncope, venas varicosas, vasodilatación, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular.

**Digestivo:** Anorexia, coleditiasis, colitis, úlcera duodenal, duodenitis, hemorragia esofágica, esofagitis, elevación de la GGT (Gamma Glutamil Transpeptidasa),

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**TROMBONOT®**

10944

gastritis, gastroenteritis, hemorragias de las encías, hematemesis, melena, úlcera péptica, absceso periodontal, hemorragia rectal, úlcera de estómago, edema de la lengua.

**Endócrino:** Diabetes mellitus.

**Sistema hemático y linfático:** Anemia, equimosis, anemia por deficiencia de hierro, policitemia, púrpura.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** Aumento de la creatinina, gota, hiperlipemia, hiperuricemia.

**Musculoesquelético:** Artralgia, dolor óseo, bursitis.

**Nervioso:** Ansiedad, insomnio, neuralgias

**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 oídos, hemorragia ocular, hemorragia retiniana, tinnitus.

**Urogenital:** Albuminuria, cistitis, frecuencia urinaria, hemorragia vaginal, vaginitis.

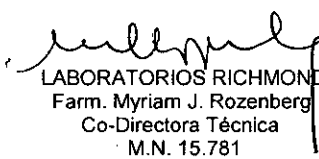
### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### 5. Conservación de TROMBONOT®

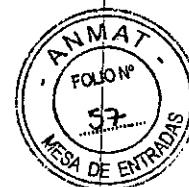
Conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No congelar ni freezar. Proteger de la luz.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**TROMBONOT®**

**6. Presentación**

**10944**

50 y 100 mg: 14, 20,28, 30, 40,56, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos, siendo las cuatro últimas presentaciones de Uso Exclusivo hospitalario.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomienda a otras personas."*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 51586**

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

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,  
Provincia de Buenos Aires**

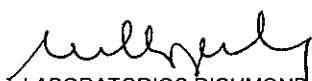
**DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaborado en:**

Laboratorios Donato, Zurlo y CIA. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Tauro

**Acondicionado en:**

Laboratorio Arcano S.A.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic./Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND



TROMBONOT®

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

1 0 9 4 4

"Fecha de revisión última..."

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND



TROMBONOT®

PROYECTO DE RÓTULO

TROMBONOT®  
CILOSTAZOL 50 mg  
Comprimidos

10944

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**Fórmula Cualicuantitativa:**

Cada comprimido contiene:

Principio activo	Cantidad
Cilostazol	50,00 mg
<b>Excipientes</b>	
Almidón de maíz	10,872 mg
Almidón glicolato de sodio	6,800 mg
Celulosa microcristalina PH 102	43,488 mg
Polivinil Pirrolidona (PVP K 30)	6,800 mg
Estearato de magnesio	2,040 mg

**Posología:**

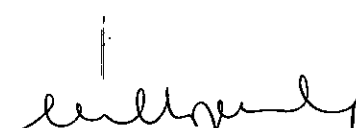
Ver prospecto adjunto.

**Conservación:**

Conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No congelar ni freezar.  
Proteger de la luz.

**Presentación:**

14 comprimidos

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781



  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elyra Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**TROMBONOT®**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO Nº 51586**

**1 0 9 4 4**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**

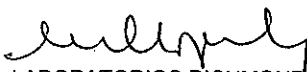
Laboratorios Donato, Zurlo y CIA. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Tauro

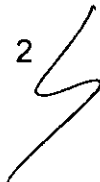
**Acondicionado en:**

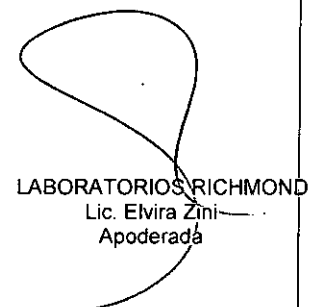
Laboratorio Arcano S.A.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

**Nota:** Igual texto para las presentaciones de 20,28, 30, 40 y 56 comprimidos.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

2 

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND



TROMBONOT®

**PROYECTO DE RÓTULO**

**TROMBONOT®**  
**CILOSTAZOL 100 mg**  
**Comprimidos**

1094

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**Fórmula Cualicuantitativa:**

*Cada comprimido contiene:*

<b>Principio activo</b>	<b>Cantidad</b>
Cilostazol	100,00 mg
<b>Excipientes</b>	
Almidón de maíz	21,74 mg
Almidón glicolato de sodio	13,60 mg
Celulosa microcristalina PH 102	86,98 mg
Polivinil Pirrolidona (PVP K30)	13,60 mg
Estearato de magnesio	4,08 mg

**Posología:**

Ver prospecto adjunto.

**Conservación:**

Conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No congelar ni freezar.  
Proteger de la luz.

**Presentación:**

14 comprimidos

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

5

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



**TROMBONOT®**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 51586**

**1 0 9 4 4**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**


Laboratorios Donato, Zurlo y CIA. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Tauro

**Acondicionado en:**

Laboratorio Arcano S.A.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

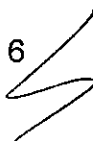
“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica”

**Nota:** Igual texto para las presentaciones de 20,28, 30, 40 y 56 comprimidos.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

6



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

PROYECTO DE PROSPECTO

1 0944

TROMBONOT®  
CILOSTAZOL 50 mg y 100 mg  
Comprimidos

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**Fórmula Cualicuantitativa:**

Cada comprimido de 50 mg contiene:

Principio activo	Cantidad
Cilostazol	50,00 mg
<b>Excipientes</b>	
Almidón de maíz	10,872 mg
Almidón glicolato de sodio	6,800 mg
Celulosa microcristalina PH 102	43,488 mg
Polivinil Pirrolidona (PVP K30)	6,800 mg
Estearato de magnesio	2,040 mg

Cada comprimido de 100 mg contiene:

Principio activo	Cantidad
Cilostazol	100,00 mg
<b>Excipientes</b>	
Almidón de maíz	21,74 mg
Almidón glicolato de sodio	13,60 mg
Celulosa microcristalina PH 102	86,98 mg
Polivinil Pirrolidona (PVP K30)	13,60 mg
Estearato de magnesio	4,08 mg



Laboratorios  
**RICHMOND**



**TROMBONOT®**

### DESCRIPCIÓN

**TROMBONOT®** es un derivado de quinolinona que inhibe la fosfodiesterasa celular (más específico para la fosfodiesterasa III).

1 0 9 4 4

### ACCION TERAPÉUTICA

**TROMBONOT®** es un agente antiagregante plaquetario y vasodilatador periférico.

**Código ATC:** B01AC23

### INDICACIONES

**TROMBONOT®** 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.


### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de acción

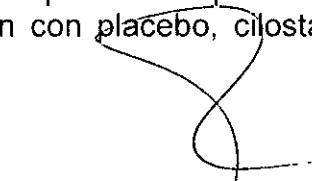
**TROMBONOT®** produce su efecto antiagregante plaquetario y vasodilatador a través de la inhibición específica de la enzima fosfodiesterasa de AMP cíclico (AMPc-PDE; fosfodiesterasa tipo III), lo que provoca el aumento de los niveles de AMPc en el músculo liso vascular y plaquetas.

El mecanismo de los efectos de **TROMBONOT®** sobre los síntomas de claudicación intermitente no se comprende aún completamente. **TROMBONOT®** y varios de sus metabolitos son el AMP cíclico (AMPc) de los inhibidores de la fosfodiesterasa III (inhibidores de PDE III), que inhiben la actividad de la fosfodiesterasa y suprime la degradación de AMPc con un aumento resultante de AMPc en las plaquetas y los vasos sanguíneos, lo que conduce a la inhibición de la agregación de plaquetas y la vasodilatación, respectivamente.

**TROMBONOT®** inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria inducida por una variedad de estímulos, incluyendo la trombina, ADP, colágeno, ácido araquidónico, epinefrina, y la fuerza de cizallamiento. Se han observado efectos sobre los lípidos plasmáticos circulantes en pacientes que toman cilostazol. Después de 12 semanas, en comparación con placebo, cilostazol

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

10

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvirá Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**TROMBONOT®**

100 mg dos veces al día produjo una reducción de triglicéridos de 29,3 mg/dl (15%) y un aumento en el colesterol HDL de 4,0 mg / dl ( $\cong$  10%).

1 0 9 4 4

Cilostazol afecta tanto a los lechos vasculares causa la función cardiovascular. Se produce la dilatación no homogénea de los lechos vasculares, con una mayor dilatación en lechos femorales que en vertebral, arterias carótida o mesentérica superior. Las arterias renales no fueron sensibles a los efectos de cilostazol.

### Farmacodinamia


En ensayos de laboratorio en animales, cilostazol aumentó la frecuencia cardíaca, la fuerza contráctil del miocardio, y el flujo sanguíneo coronario, así como la automaticidad ventricular, como sería de esperar para un inhibidor de PDE III. La contractilidad ventricular izquierda se aumenta con dosis requeridas para inhibir la agregación de plaquetas. La conducción A-V fue acelerada. En los seres humanos, la frecuencia cardíaca aumentó de manera proporcional a la dosis en una media de 5,1 y 7,4 latidos por minuto en los pacientes tratados con 50 y 100 mg dos veces al día, respectivamente.

En 264 pacientes evaluados con monitores Holter, una proporción mayor de pacientes tratados con cilostazol tuvieron aumentos en las extrasístoles ventriculares y eventos de taquicardia ventricular no sostenida que los pacientes tratados con placebo; los aumentos no estaban relacionados con la dosis.


### Farmacocinética

**TROMBONOT®** se absorbe después de la administración oral. Una comida rica en grasas aumenta la absorción, con un aumento de aproximadamente el 90% de la  $C_{m\acute{a}x}$  y un aumento del 25% en el AUC. La biodisponibilidad absoluta no se conoce. Cilostazol es ampliamente metabolizado por las enzimas hepáticas del citocromo P-450, principalmente 3A4, y, en menor medida, 2C19, con metabolitos excretados en la orina en gran medida. Dos metabolitos son activos, con un metabolito que aparece para representar al menos el 50% de la actividad farmacológica (inhibición de la PDE III) después de la administración de **TROMBONOT®**.

La farmacocinética es una aproximadamente proporcional a la dosis. Cilostazol y sus metabolitos activos tienen vida media de eliminación aparente de unas 11-13 horas. Cilostazol y sus metabolitos activos se acumulan alrededor de dos veces con la administración crónica y alcanzan niveles en sangre en estado estacionario dentro de unos días. La farmacocinética de cilostazol y sus dos

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

11

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvirá Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND



TROMBONOT®

principales metabolitos activos fueron similares en sujetos sanos y pacientes con claudicación intermitente debido a la enfermedad arterial periférica.

### Distribución

1 0 9 4 4

#### *Proteína plasmática y unión de los eritrocitos*


El cilostazol está unido en un 95-98 % a proteínas, preferentemente a la albúmina. El porcentaje medio de unión de 3,4-dehidrocilostazol es del 97,4 % y para 4'-trans-hidroxi-cilostazol es del 66 %. La insuficiencia hepática leve no afectó a la unión de proteínas. La fracción libre de cilostazol fue 27% mayor en los sujetos con insuficiencia renal que en sujetos sanos. El desplazamiento de cilostazol de las proteínas plasmáticas de eritromicina, quinidina, warfarina, y omeprazol no fue clínicamente significativo.

#### Metabolismo y Excreción

El cilostazol se elimina predominantemente por metabolismo y posterior excreción urinaria de los metabolitos. Sobre la base de estudios *in vitro*, las isoenzimas principales implicadas en el metabolismo del cilostazol son CYP3A4 y, en menor medida, CYP2C19. La enzima responsable del metabolismo de 3,4-dehidro-cilostazol, el más activo de los metabolitos, es desconocida.

Después de la administración oral de 100 mg de cilostazol radiomarcado, el 56% de las AUC total de radiactividad en el plasma era cilostazol, 15 % fue de 3,4-dehidro-cilostazol (4-7 veces tan activo como cilostazol), y 4 % fue de 4'-trans-hidroxycilostazol (una quinta parte tan activa como cilostazol).

La principal vía de eliminación fue a través de la orina (74 %), y el resto se excreta en las heces (20 %). Una cantidad no medible de cilostazol sin cambios se excretó en la orina, y menos del 2 % de la dosis se excreta en forma de 3,4-dehidro-cilostazol. Alrededor del 30 % de la dosis se excreta en la orina en forma de 4'-trans-hidroxi-cilostazol. El resto se excreta como otros metabolitos, ninguno de los cuales ha superado el 5 %. No hubo evidencia de inducción de las microenzimas hepáticas.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

12

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**TROMBONOT®**

### Poblaciones especiales

#### Edad y género

La eliminación de cilostazol y sus metabolitos totales o sin unir, ajustados por peso corporal, no fueron significativamente diferentes con respecto a la edad y/o género a través de un rango edad de 50 a 80 años.

1 0 9 4 4

#### Hábito de fumar

El análisis farmacocinético poblacional sugiere que fumar disminuye la concentración de cilostazol en un 20%.

### Interacciones farmacológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas

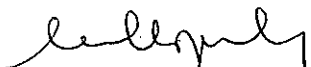
Cilostazol podría tener interacciones farmacodinámicas con otros inhibidores de la función plaquetaria e interacciones farmacocinéticas debido a los efectos de otros fármacos sobre su metabolismo por el CYP3A4 o CYP2C19. Una dosis reducida de **TROMBONOT®** se debe considerar cuando se toma de forma concomitante con inhibidores de CYP3A4 o CYP2C19. Cilostazol no parece inhibir CYP3A4.

### POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN


**TROMBONOT®** está indicado para la reducción de los síntomas de claudicación intermitente.

La dosis recomendada para adultos es de 100 mg de **TROMBONOT®** dos veces al día por vial oral (media hora antes o dos horas después del desayuno y la cena). Se puede ajustar la dosis de acuerdo a 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 durante la administración concomitante con inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, eritromicina y diltiazem) y durante la administración en los siguientes casos: inhibidores fuertes de CYP2C19 (por ejemplo, ticlopidina, fluconazol, omeprazol). Debe considerarse la reducción de la dosis a 50 mg dos veces al día.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

13

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND



TROMBONOT®

### CONTRAINDICACIONES

1 0 9 4 4

**TROMBONOT®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de cualquier gravedad. Cilostazol y varios de sus metabolitos son inhibidores de la fosfodiesterasa III. Varios medicamentos con este efecto farmacológico han causado disminución de la supervivencia en comparación con el placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase III-IV.

**TROMBONOT®** está contraindicado en pacientes con trastornos hemostáticos o hemorragia patológica activa, como la hemorragia por úlcera péptica y hemorragia intracraneal. **TROMBONOT®** inhibe la agregación plaquetaria de una manera reversible.

**TROMBONOT®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de sus componentes.

**TROMBONOT®** está contraindicado en mujeres embarazadas o con posibilidades de embarazarse y mujeres que amamanten.

### ADVERTENCIAS

#### *Hematológicas:*


Se reportaron casos raros de trombocitopenia o leucopenia que progresaron a agranulocitosis cuando **TROMBONOT®** no se interrumpió inmediatamente. La agranulocitosis, sin embargo, fue reversible con la interrupción del **TROMBONOT®**. Se debe supervisar las plaquetas y los recuentos de glóbulos blancos periódicamente.

#### *Cardiovascular:*


Basándose en su mecanismo de acción, cilostazol puede inducir taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia y/o hipotensión. El aumento de la frecuencia cardíaca asociada con cilostazol es de aproximadamente 5 a 7 pulsos por minuto. Los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica pueden estar en riesgo de exacerbaciones de angina de pecho o infarto de miocardio.

#### *Inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 e inhibidores de CYP2C19:*

Las concentraciones plasmáticas de cilostazol y la actividad farmacológica global se incrementan cuando el cilostazol se administra con inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, diltiazem) y los inhibidores fuertes de CYP2C19 (por ejemplo, ticlopidina, fluconazol, omeprazol). Debe considerarse la reducción de la dosis a 50 mg dos veces al día).

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

14

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND



TROMBONOT®

## PRECAUCIONES

- 10944

### Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad


La administración a dosis orales (alimenticias) de cilostazol a ratas y ratones machos y hembras de hasta 104 semanas, a dosis de hasta 500 mg/kg/día en ratas y 1000 mg/kg/día en ratones, no reveló ninguna evidencia de potencial carcinogénico. Las dosis máximas administradas en ambos estudios tanto en rata y ratón, sobre una base exposición sistémica, menor que la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada de la droga.

Cilostazol dio negativo en la mutación de genes de bacterias, la reparación del ADN bacteriano, mutación génica en células de mamífero, y el ratón en ensayos de aberración cromosómica de médula ósea *in vivo*. Fue, sin embargo, asociado con un aumento significativo en aberraciones cromosómicas en el ensayo de células *in vitro* en ovario de hámster chino.

Cilostazol no afectó el comportamiento de apareamiento o la fertilidad de las ratas macho y hembra a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día. A esta dosis, las exposiciones sistémicas (AUCs) a cilostazol no unido fueron menos de 1,5 veces en los hombres, y cerca de 5 veces en las mujeres, la exposición en humanos a la dosis humana máxima recomendada.

### Embarazo

En un estudio de laboratorio, la administración oral de 1000 mg de cilostazol/kg/día se asoció con una disminución del peso del feto, y la incidencia de enfermedad cardiovascular, renal y anomalías esqueléticas (septal ventricular, arco aórtico y anomalías de la arteria subclavia se incrementó, la dilatación renal pélvica, 14ª costilla, y retraso en la osificación). A esta dosis, la exposición sistémica al cilostazol no unido en ratas preñadas fue de aproximadamente 5 veces la exposición en humanos a la dosis humana máxima recomendada. Una mayor incidencia de defecto septal ventricular y osificación retardada también se observaron a 150 mg/kg/día (5 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base de la exposición sistémica). En un estudio de toxicidad para el desarrollo de conejo, una mayor incidencia de retraso en la osificación del esternón se observó a dosis tan bajas como 150 mg/kg/día. En conejas no preñadas dado 150 mg/kg/día, la exposición al cilostazol no unido fue considerablemente inferior a la observada en humanos con la dosis humana máxima recomendada, y la exposición al 3,4-deshidrocilostazol fue apenas detectable. Cuando el cilostazol se administró a ratas durante la última etapa del embarazo y la lactancia, una mayor incidencia de nacidos muertos al nacer y la disminución de peso de la progenie se ve a dosis de 150 mg/kg/día (5 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base de la exposición sistémica).

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

15

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada





Laboratorios  
**RICHMOND**



**TROMBONOT®**

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

#### Lactancia

10944

La transferencia de cilostazol a la leche ha sido reportada en animales de laboratorio (ratas). Debido al riesgo potencial para los lactantes, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir **TROMBONOT®**.

#### Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **TROMBONOT®** en pacientes pediátricos.

#### Empleo en ancianos


En estudios de laboratorio, no se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero no pueden descartarse mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada. Los estudios farmacocinéticos no han revelado efectos relacionados con la edad en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de cilostazol y sus metabolitos.

#### Deterioro hepático

La farmacocinética de cilostazol y sus metabolitos fueron similares en pacientes con enfermedad hepática leve como en comparación con los sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no han sido estudiados.

#### Insuficiencia renal

La actividad farmacológica total de cilostazol y sus metabolitos fue similar en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada y en sujetos sanos. La insuficiencia renal grave aumenta los niveles de metabolitos y altera la unión de la proteína matriz. La actividad farmacológica prevista, sin embargo, sobre la base de las concentraciones plasmáticas y en relación PDE III que inhiben la potencia de la droga madre y metabolitos, apareció con pocos cambios. No se han estudiado los pacientes en diálisis, pero es poco probable que el cilostazol

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

16

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elyira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND



TROMBONOT®

se pueda eliminar de manera eficiente mediante diálisis debido a su alta unión a proteínas (95-98%).

10944


### Interacciones con medicamentos

**Aspirina:** A corto plazo (<4 días) la coadministración de aspirina con TROMBONOT® incrementó la inhibición de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por ADP en un 22-37% si se compara con aspirina o TROMBONOT® solo. A corto plazo (<4 días) coadministración de aspirina con TROMBONOT® incrementó la inhibición de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por ácido araquidónico en un 20% en comparación con TROMBONOT® solo y en un 48% en comparación con la aspirina sola. Sin embargo, a corto plazo la coadministración de aspirina con TROMBONOT® tuvo un impacto clínicamente significativo sobre TP (Tiempo de Protrombina), TTPa (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada), o el tiempo de hemorragia en comparación con la aspirina sola. Efectos a largo plazo de la coadministración en la población general son desconocidos. En ocho ensayos aleatorios, controlados con placebo, doble ciego clínicos, la aspirina se administró junto con cilostazol en 201 pacientes. Las dosis más frecuentes y las duraciones medias de la terapia con aspirina fueron 75-81 mg al día durante 137 días (107 pacientes) y 325 mg al día durante 54 días (85 pacientes). No hubo un aumento aparente en la frecuencia de efectos adversos hemorrágicos en pacientes que tomaban cilostazol y aspirina en comparación con los pacientes que tomaban placebo y dosis equivalentes de ácido acetilsalicílico.

**Warfarina:** Las isoenzimas del citocromo P-450 que intervienen en el metabolismo de R-warfarina son CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, y en el metabolismo de S-warfarina, CYP2C9. Cilostazol no inhibió ni el metabolismo o ni los efectos farmacológicos (TP, TTPa, tiempo de sangrado, o la agregación plaquetaria) de R- y S- warfarina después de una sola dosis de 25 mg de warfarina. Se desconoce el efecto de la administración de dosis múltiples concomitantes de warfarina y TROMBONOT® sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de ambos fármacos.

### **Clopidogrel:**

Las dosis múltiples de clopidogrel no aumentan significativamente las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de cilostazol.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

17

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND



TROMBONOT®

### **Inhibidores de CYP3A4:**

#### Inhibidores fuertes de CYP3A4

1 0 9 4 4

La administración de ketoconazol 400 mg con cilostazol 100 mg dio como resultado un aumento de 94 % en la  $C_{m\acute{a}x}$  y un aumento del 117 % en el AUC de cilostazol.

Una reducción de la dosis a 50 mg dos veces al día debe ser considerado cuando se administra con inhibidores potentes de CYP3A4 (Por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, telitromicina, nelfinavir, indinavir, ritonavir).

#### Inhibidores moderados del CYP3A4

##### *Eritromicina*

La administración de eritromicina con cilostazol dio como resultado un aumento del 47 % en la  $C_{m\acute{a}x}$  y un aumento del 72 % en el AUC de cilostazol. La AUC del metabolito 4'-trans-hidroxi-cilostazol se incrementó en un 141 %.

##### *Diltiazem*

La administración de diltiazem con cilostazol disminuyó el aclaramiento de cilostazol en un ~30 %. La  $C_{m\acute{a}x}$  de cilostazol aumentó de ~30 % y el AUC aumentó ~40 %

##### *Jugo de pomelo*


La administración de una dosis única de 100 mg de cilostazol con 240 ml de jugo de pomelo (un inhibidor de la CYP3A4 intestinal) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de cilostazol en un ~50 %, pero no tuvo efecto en el AUC.

Debe considerarse una reducción de la dosis a 50 mg dos veces al día cuando se administra con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, fluconazol, diltiazem, jugo de pomelo).

#### Los inhibidores de CYP2C19

##### *Omeprazol*

La administración de omeprazol con 100 mg de cilostazol ~~no afectó~~ significativamente el metabolismo de cilostazol, pero la AUC del 3,4-deshidro-cilostazol se incrementó en un 69 %. Debe considerarse una reducción de la

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

18

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zifri  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**TROMBONOT®**

dosis a 50 mg dos veces al día cuando se administra con inhibidores de CYP2C19 (por ejemplo, ticlopidina, fluconazol, omeprazol, fluoxetina).

0944

#### *Quinidina*

La administración concomitante de quinidina con una sola dosis de cilostazol 100 mg no alteró la farmacocinética de cilostazol.

#### *Lovastatina*

La administración concomitante de cilostazol con lovastatina disminuye la concentración en estado estacionario, concentración máxima y AUCT de cilostazol en un 15%. También hay una disminución, aunque no significativa, en las concentraciones de metabolitos de cilostazol.

La administración concomitante de cilostazol con lovastatina aumenta la lovastatina y la  $\beta$ -hidroxi-lovastatina en un AUC aproximadamente de 70%. Esto es probablemente insignificante desde el punto de vista clínico.


#### *Efecto del cilostazol sobre el CYP3A4*

**TROMBONOT®** no parece causar aumento de los niveles en sangre de los fármacos metabolizados por CYP3A4, ya que no tuvo efecto sobre la lovastatina, un fármaco con metabolismo muy sensible a la inhibición de CYP3A4.

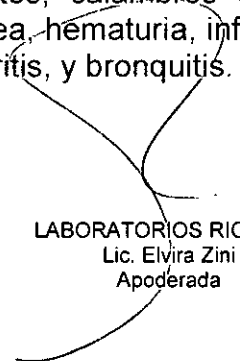
### **REACCIONES ADVERSAS**

De acuerdo a ensayos de laboratorio el único efecto adverso que resulta en la interrupción del tratamiento en  $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con **TROMBONOT®** 50 o 100 mg dos veces al día fue la cefalea, que se produjo con una incidencia de 1.3%, 3.5% y 0.3% en los pacientes tratados con **TROMBONOT®** 50 mg dos veces diario, 100 mg dos veces al día, o placebo, respectivamente. Otras causas frecuentes de interrupción incluyen palpitaciones y diarrea, tanto en el 1.1% de cilostazol (todas las dosis) frente al 0.1% para el placebo.

Otros eventos observados con una incidencia  $\geq 2\%$ , pero que se produjeron en el grupo de placebo al menos con tanta frecuencia como en el grupo de 100 mg dos veces al día fueron: astenia, hipertensión, vómitos, calambres en las piernas, hipoestesia, parestesia, disnea, erupción cutánea, hematuria, infección del tracto urinario, síndrome gripal, angina de pecho, artritis, y bronquitis.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

19

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND



TROMBONOT®

Los eventos adversos menos frecuentes (<2%) que fueron experimentados por un grupo de pacientes que tomaron cilostazol 50 mg dos veces al día o 100 mg dos veces al día en ensayos de laboratorio se enumeran a continuación:

0944

**Cuerpo como un todo:** Escalofríos, edema facial, fiebre, edema generalizado, malestar general, rigidez de cuello, dolor pélvico, hemorragia retroperitoneal.

**Cardiovascular:** Fibrilación auricular, aleteo auricular, infarto cerebral, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, hemorragia, hipotensión, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, arritmia nodal, hipotensión postural, taquicardia supraventricular, síncope, venas varicosas, vasodilatación, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular.

**Digestivo:** Nanorexia, colelitiasis, colitis, úlcera duodenal, duodenitis, hemorragia esofágica, esofagitis, elevación de la GGT (Gamma Glutamil Transpeptidasa), gastritis, gastroenteritis, hemorragias de las encías, hematemesis, melena, úlcera péptica, absceso periodontal, hemorragia rectal, úlcera de estómago, edema de la lengua.

**Endocrino:** Diabetes mellitus.

**Sistema hemático y linfático:** Anemia, equimosis, anemia por deficiencia de hierro, policitemia, púrpura.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** Aumento de la creatinina, gota, hiperlipemia, hiperuricemia.

**Musculoesquelético:** Artralgia, dolor óseo, bursitis.


**Nervioso:** Ansiedad, insomnio, neuralgias

**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 oídos, hemorragia ocular, hemorragia retiniana, tinnitus.

**Urogenital:** Albuminuria, cistitis, frecuencia urinaria, hemorragia vaginal, vaginitis.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

20

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**TROMBONOT®**

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La información sobre la sobredosis aguda con **TROMBONOT®** en humanos es limitada. Los signos y síntomas de sobredosis aguda pueden deberse a los de excesivo efecto farmacológico: fuerte dolor de cabeza, diarrea, hipotensión, taquicardia y arritmias cardíacas. El paciente debe ser observado cuidadosamente y se le debe dar tratamiento de soporte. Ya que el cilostazol está altamente unido a proteínas, es poco probable que pueda ser eliminado eficazmente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. La DL50 oral de cilostazol es >5,0 g/kg en ratones y ratas y >2,0 g/kg en perros.

1 0 9 4 4

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

- **HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247**
- **HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777**

### **PRESENTACIÓN**

14, 20, 28, 30, 40, 56, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos, siendo los últimos cuatro de uso hospitalario exclusivo.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**


Conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No congelar ni freezar. Proteger de la luz.

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica”

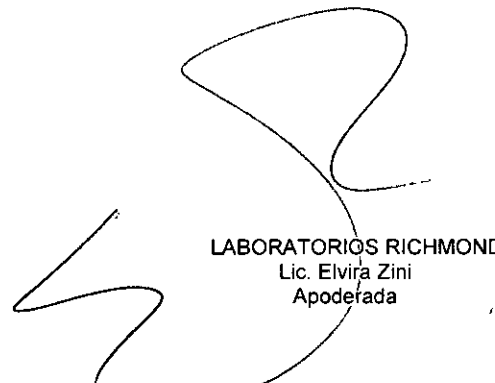
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO Nº 51586**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

21

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND



TROMBONOT®

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires

1 0 9 4 4

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:**


Laboratorios Donato, Zurlo y CIA. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Tauro

**Acondicionado en:**

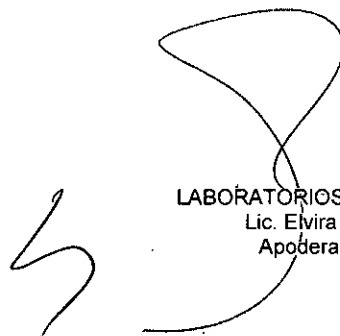
Laboratorio Arcano S.A.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica”

“Fecha de última revisión...”

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam J. Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

22



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada