



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

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

11888

BUENOS AIRES, 25 OCT. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012631-16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ACLUSIN / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50 mg – 100 mg, aprobada por Certificado N° 54.605.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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



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

DISPOSICIÓN N° 11888

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 prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACLUSIN / CILOSTAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CILOSTAZOL 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 54.605 y Disposición N° 4041/08, propiedad de la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 10 a 27.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4041/08 los prospectos autorizados por las fojas 10 a 15, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"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° 11888

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 N° 54.605 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012631-16-8

DISPOSICIÓN N° 11888

Jfs

  
**Dr. ROBERTO LEDE**  
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° **11888** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.605 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4041/08.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-024223-07-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 4041/08.	Prospectos de fs. 10 a 27, corresponde desglosar de fs. 10 a 15.-

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



"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.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 54.605 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **25 OCT. 2016**, por mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-012631-16-8

DISPOSICIÓN N°

**A 11888**

Jfs

GP

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



25 OCT. 2016

PROYECTO DE PROSPECTO

ACLUSIN

CILOSTAZOL 50 y 100 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

E 11888

Fórmulas

Comprimidos x 50 mg

Cilostazol	50,000 mg
<i>Excipientes</i>	
Manitol	55,788 mg
Almidón pregelatinizado	13,000 mg
Povidona K-30	3,250 mg
Croscarmelosa sódica	5,850 mg
Polisorbato 80	0,163 mg
Estearato de magnesio	1,950 mg

Comprimidos x 100 mg

Cilostazol	100,000 mg
<i>Excipientes</i>	
Manitol	111,575 mg
Almidón pregelatinizado	26,000 mg
Povidona K-30	6,500 mg
Croscarmelosa sódica	11,700 mg
Polisorbato 80	0,325 mg
Estearato de magnesio	3,900 mg

**Acción Terapéutica:** cilostazol es un agente vasodilatador periférico y antiagregante plaquetario.

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

- Cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por si solos no hayan resultado efectivos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.C.  
  
 ADRIANA C. CARAMES  
 APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC  
  
 Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
 FARMACÉUTICO  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 MWT. PROF. 12437

11888

ORIGINAL



- La decisión de iniciar el tratamiento deberán adoptarla médicos con experiencia en el manejo de la arteriopatía periférica, evaluando el beneficio a los tres meses y suspendiendo el tratamiento si no se observa un beneficio clínicamente relevante.
- En determinados grupos de pacientes como es el caso de aquellos que también utilizan inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2C19 (ver ficha técnica) es aconsejable reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día.

**Acción Farmacológica:** cilostazol produce su efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario a través de la inhibición específica de la enzima fosfodiesterasa tipo III de AMP cíclico (AMP<sub>C</sub> – PDE tipo III), con lo que disminuye la degradación del AMP<sub>C</sub> y provoca un aumento en la concentración de AMP<sub>C</sub> en el músculo liso vascular y en las 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 se normaliza entre 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 estos pacientes. Estudios clínicos doble ciego en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, demostraron que los síntomas y signos isquémicos (úlceras, dolor y sensación de frío) mejoran en la mayoría de los casos: mejoría importante o moderada en 67,2% de los pacientes; mejoría leve en el 18,4%.

**Farmacocinética:** dentro de los cuatro días luego de la administración de dosis repetidas de cilostazol 100 mg dos veces al día, se alcanzan concentraciones plasmáticas estables. El pico plasmático ocurre  $2,7 \pm 1,4$  horas luego de la administración, con un área bajo la curva (AUC<sub>9-12</sub>) de  $10.700 \pm 5.020$  ng.h/ml, y una vida media de eliminación aparente de  $10,5 \pm 4,4$  horas. La vida media de eliminación de los dos principales metabolitos del cilostazol es similar a la de este compuesto.

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

ADRIANA C. CARAMES  
APODERADALABORATORIOS CASASCO SAIC  
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 12437



farmacocinética del cilostazol y de sus dos metabolitos principales es similar en personas sanas y en pacientes con enfermedad vascular periférica. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos de cilostazol es del 100% comparada contra 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 81% mientras que el área bajo la curva concentración – tiempo aumenta sólo un 24%. El cilostazol es principalmente eliminado por metabolismo y posterior excreción urinaria de los metabolitos. Las principales isoenzimas involucradas en este metabolismo son el citocromo P450 (CYP) 3A4 y, en menor medida, CYP 2C19. El cilostazol circula en el plasma unido a proteínas, predominantemente a la albúmina en un 95-98%. Los parámetros farmacocinéticos no se alteran en función del sexo o la edad, incluso en pacientes ancianos, ni en pacientes con enfermedad hepática leve. En pacientes con insuficiencia renal severa existe un clearance disminuido de 4'-trans-hidroxilcilostazol, por lo que deberá tenerse en cuenta al administrar cilostazol en estos pacientes (ver Posología).

**Posología y Modo de administración:** la dosis recomendada de cilostazol en adultos es de 100 mg dos veces al día, a intervalos regulares, por vía oral. 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 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 o itraconazol, o inhibidores del CYP2C19 como omeprazol (ver interacciones).
- b) Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina  $\leq$  25 ml/min).

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad al cilostazol o a alguno de los componentes de la formulación. Cuadros hemorrágicos. Pacientes con hemofilia, hemorragia digestiva, hemoptisis, hemorragia vítrea y otros sangrados mayores. Insuficiencia cardíaca. Embarazo o posibilidad de embarazo. Lactancia.

Cilostazol no debe utilizarse en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses. Tampoco deberá emplearse en aquellos que presenten antecedentes de taquiarritmia severa ni en los que utilicen dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

LABORATORIOS CASASCO S.A.L.C.  
 ADRIANA C. CARAMES  
 APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC  
 Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
 FARMACÉUTICO  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 MAT PROF. 12.437



**Advertencias:** en las siguientes circunstancias el cilostazol deberá ser utilizado con precaución: en pacientes con tendencia al sangrado, pacientes en tratamiento con anticoagulantes (acenocumarol, warfarina, heparina, etc), agentes antiagregantes plaquetarios (aspirina, ticlopidina, etc.) o trombolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa, alteplase), así como en pacientes con insuficiencia hepática o renal severas.

Debido a su mecanismo de acción, cilostazol puede producir reacciones adversas cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia, hipotensión) y en pacientes de riesgo puede inducir angina de pecho, por lo que este tipo de pacientes deben ser estrechamente vigilados durante el tratamiento.

## Precauciones

### Interacciones medicamentosas

**Aspirina:** estudios de coadministración de cilostazol y aspirina durante corto plazo sugieren que no hay interacciones clínicamente significativas entre ambas drogas. No se observó efecto aditivo o sinérgico sobre la agregación plaquetaria o alteraciones en los parámetros de la coagulación.

**Warfarina:** cilostazol no altera el metabolismo ni la farmacodinamia de la warfarina (tiempo de protrombina, KPTT, etc.) en estudios de dosis única. Aún no hay datos disponibles en condiciones de administración prolongada.

La coadministración de cilostazol con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 (ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, diltiazem) e inhibidores fuertes de CYP2C19 (ej.: ticlopidina, fluconazol, omeprazol) aumenta las concentraciones plasmáticas de cilostazol y su actividad farmacológica total.

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

**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 I deben evitar el amamantamiento ya que en animales de experimentación se ha detectado el pasaje de droga a la leche materna.

**Uso pediátrico:** no se aconseja el uso de cilostazol en niños pues su eficacia y seguridad no ha 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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.S.

ADRIANA C. CARAMES  
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 12.437



11888



### Reacciones adversas

*Hemorragias:* se ha descrito la aparición de hemorragias subcutáneas, y raramente epistaxis, hematuria, hemorragias gastrointestinales, cerebrales e intraoculares. En estos casos debe suspenderse la administración de cilostazol e indicar el tratamiento apropiado.

*Hipersensibilidad:* ocasionalmente pueden aparecer erupciones cutáneas. Raramente se ha descrito la aparición del prurito. Cuando ocurren estos efectos debe suspenderse la administración de cilostazol.

*Neurológicos:* cefaleas, mareos, ocasionalmente vértigo, insomnio o somnolencia. En estos casos deben tomarse medidas apropiadas tales como disminuir la dosis de cilostazol. En algunos pacientes sensibles, y cuando el tratamiento se inicia con dosis de 100 mg cada 12 horas, puede observarse cefalea que desaparece espontáneamente en 1 a 2 semanas. Este inconveniente suele evitarse iniciando el tratamiento con dosis menores (50 mg cada 12 horas) y aumentando posteriormente la misma luego de 2 a 4 semanas.

*Cardiovasculares:* ocasionalmente se han descrito palpitaciones, taquicardia, rubefacción y sensación de acaloramiento. Además se han informado casos de fibrilación auricular, extrasístoles auriculares y ventriculares. Raramente se ha informado aumento de la presión arterial. En estos casos deben tomarse medidas apropiadas tales como la reducción de la dosis de cilostazol.

*Gastrointestinales:* ocasionalmente se ha descrito malestar abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y distensión abdominal.

*Hepáticos:* se han descrito aumentos ocasionales de transaminasas (TGO, TGP) e ictericia.

*Renales:* raramente se ha observado aumento de las cifras de urea, uricemia y creatininemia.

*Otros:* muy raramente se ha descrito la aparición de neumonitis intersticial eosinófila, anemia, leucopenia, plaquetopenia, fiebre y aumento de la glucemia.

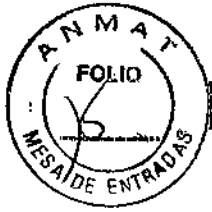
### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
ADRIANA C. CARAMES  
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC  
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 12 437

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html).



**Sobredosificación:** 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 el 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, que debe iniciarse sin demoras es sintomático y de sostén. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

**Presentación:** envases con 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

#### Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 54.605

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

ADRIANA C. CARAMES  
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. PROF. 12.437