

GENERALES	FRECUENCIA 0,1 A MENOS DE 5%	FRECUENCIA MENOR AL 0,1%	FRECUENCIA DESCONOCIDA
Psiconeurológica ***	Cefaleas, mareos	Insomnio, somnolencia, aturdimiento	Tembor
Gastrointestinal	Dolor abdominal nauseas, vómitos anorexia y diarrea.	Pirosis y distensión abdominal	
Hematológico		Anemia, leucopenia y trombocitopenia	
Tendencia al sangrado	Hemorragia subcutánea	Hematuria	
Hepáticas Renales	Difusión hepática, incluyendo aumento de GOT, GPT, fosfatasa alcalina y LDH	Aumento de uremia, creatinina y ácido úrico	Ictericia.

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

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

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

#### SOBREDOSIS:

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

#### SOBREDOSIFICACION:

Sea la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Marque 011 si reside en el interior del país: Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 CABA - (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666. Atención especializada para adultos: Hospital Fernández, Cerviño 3356, CABA - (011) 4808-2655 Hospital A. Posadas: Pte. Illia s/n y Marconi, Haedo, Pcia. de Buenos Aires (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión 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 Farmaco vigilancia al siguiente link: [https://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](https://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

#### PRESENTACION:

Cilostazol 50 y 100mg: 30 y 60 comprimidos y 250, 500 y 1000, para uso hospitalario exclusivo.  
Conservación: Conservar entre 15 y 30°C dentro de su estuche original.

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

#### Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.929  
Aprobado por Disposición N° 7228/12.

**Directora Técnica:** A. Muriel Papasian Knoll. Farmacéutica. MP 13287. MN 12497

Laboratorio: **Francelab S.A**

Lamadrid 665, Troncos el Talar, Parque Industrial Tigre (B1617CEN), Tigre, Bs. As. Tel:11-4715-9532

Distribución Pharmos S.A

[www.francelab.com.ar](http://www.francelab.com.ar)

Fecha de revisión última 07/11/2016

## NOVAMAS CILOSTAZOL 50 y 100 mg COMPRIMIDOS



Venta bajo receta

Industria Argentina

#### FORMULA

Cada comprimido de 50 mg contiene:  
Cilostazol 50,00mg; Almidón de maíz 10,87mg; Celulosa microcristalina pH200 43,49mg; Polivinilpirrolidona k 30 6,80mg; Almidón glicolato de sodio 6,80mg; Estearato de magnesio 2,04mg.

Cada comprimido de 100 mg contiene:  
Cilostazol 100,00mg; Almidón de maíz 10,87mg; Celulosa microcristalina pH200 43,49mg; Polivinilpirrolidona k 30 6,80mg; Almidón glicolato de sodio 6,80mg; Estearato de magnesio 2,04mg.

#### ACCION TERAPEUTICA:

Cilostazol es un agente antiagregante plaquetario y vasodilatador periférico.

#### INDICACIONES:

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

#### ACCION FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción: Cilostazol produce su efecto antiagregante plaquetario y vasodilatador a través de la inhibición específica de la enzima fosfodiesterasa de AMP cíclico (AMPC-PDE; fosfodiesterasa tipo III), lo que provoca el aumento de niveles AMP'c en el músculo liso vascular y plaquetas.

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

En pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, el Cilostazol administrado por vía oral previene la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, ácido araquidónico o epinefrina. El efecto antiagregante en humanos aparece pronto luego de la administración y no disminuye con la administración prolongada. Luego de la suspensión de la droga la agregación plaquetaria regresa a los niveles basales a medida que disminuye la concentración plasmática de cilostazol, alcanzando dichos niveles entre 48 y 96 horas, sin que se observe fenómeno de rebote.

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

Efecto vasodilatador: El Cilostazol inhibe la contracción de la arteria femoral canina aislada, inducido por KCl o prostaglandina F2a y aumenta el flujo arterial femoral en perros anestesiados. En pacientes con enfermedad oclusiva arterial crónica de los miembros se ha demostrado mediante plestiomografía que el Cilostazol incrementa el flujo sanguíneo a nivel del tobillo y la pantorrilla del miembro isquémico. Estudios de termografía, publicados en PDR han demostrado la elevación de la temperatura y el flujo sanguíneo de las extremidades en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros.

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

#### FARMACOCINETICA:

Concentraciones plasmáticas: Dentro de los cuatro días, según estudios publicados, luego de la administración de dosis repetidas de 100 mg de Cilostazol dos veces al día se alcanzan concentraciones plasmáticas estables. En esa situación, el pico plasmático ocurre 2,7 ± 1,4 horas luego de la administración, con un área bajo la curva (AUC0-12) de 10700 ± 5020 ng·h/ml, y una vida media de eliminación aparente de 10,5 ± 4,4 horas. La vida media de eliminación aparente de los dos principales metabolitos del Cilostazol es similar a la de este compuesto. La farmacocinética del Cilostazol y de sus dos metabolitos principales es similar en personas sanas y en pacientes con enfermedad vascular periférica. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos de 100mg de Cilostazol es del 100%, comparada contra una formulación en suspensión oral. La administración de Cilostazol con las comidas aumenta la velocidad de la absorción, según estudios publicados, si bien no modifica significativamente la magnitud de la misma. La administración de Cilostazol junto con una comida rica en grasas aumenta a concentración pico plasmático un 91%, mientras que el área bajo la curva concentración-tiempo aumenta solo un 24%.

El Cilostazol es eliminado fundamentalmente por metabolismo y posterior excreción urinaria de los metabolitos. Las principales isoenzimas involucradas en este metabolismo son el citocromo P450 (CYP3A4 y, en menor medida, CYP2C19). El cilostazol circula en plasma unido a proteínas, predominantemente a la albúmina, en un 95-98%. Los parámetros farmacocinéticos no se alteran en función del sexo o la edad, incluso en pacientes ancianos, ni en pacientes con enfermedad hepática leve. En pacientes con insuficiencia renal severa existe un clearance disminuido de 4'-trans-1-hidroxi-cilostazol, por lo que deberá tenerse en cuenta al administrar Cilostazol en estos pacientes (Ver Posología)

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis recomendada para adultos es de 100mg de Cilostazol dos veces al día por vía oral. Se puede ajustar la dosis de acuerdo con la edad del paciente y la severidad de los síntomas. Debe considerarse iniciar el tratamiento o disminuir la dosis a 50 mg cada 12 horas en los siguientes casos:

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

## CONTRAINDICACIONES:

Se contraindica el uso de Cilostazol en los siguientes pacientes:

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

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

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

- Pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes (como heparina, warfarina, acenocumarol), antiagregantes plaquetarios (como aspirina, ticlopidina) o agentes trombolíticos (como uroquinasa, estreptokinasa, alteplase), prostaglandina E, o sus derivados (como alprostadil, ilinaprost, alfadex) Véase Interacciones Medicamentosas.
- Pacientes que se encuentren durante el periodo menstrual (Existe riesgo de menorragia).
- Pacientes con tendencia al sangrado o con predisposición al mismo
- Pacientes con Insuficiencia hepática severa. (Las concentraciones plasmáticas de Cilostazol pueden aumentar) Véase Farmacocinética.
- Pacientes con Insuficiencia renal severa. (Las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos puede aumentar). Véase Farmacocinética.
- Pacientes con Insuficiencia cardíaca congestiva. Véase otras precauciones.

Debido a su mecanismo de acción, cilostazol puede producir taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia y/o hipotensión. El aumento de frecuencia cardíaca asociada con cilostazol es aproximadamente 5 a 7 lpm. En pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica puede inducir angina de pecho o infarto de miocardio, por lo que este tipo de pacientes debe ser estrechamente vigilados durante el tratamiento.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

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

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

Interacciones: La coadministración de cilostazol con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 (ej.: Ketoconazol, itraconazol, eritromicina, diltiazem) e inhibidores fuertes de CYP2C19 (ej.: ticlopidina, fluconazol ,omeprazol) aumenta las concentraciones plasmáticas de cilostazol y su actividad farmacológica total . Consecuentemente para los pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19 la dosis recomendada de cilostazol es de 50mg dos veces al día.

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

Uso durante el Embarazo y la Lactancia:

• Los estudios de reproducción en ratas y de teratogenicidad con Cilostazol demostraron un aumento en el número de fetos anormales, bajo peso al nacer y un aumento en el número de mortinatos. No debería administrarse Cilostazol a embarazadas o mujeres con posibilidad de embarazo.

• Estudios realizados en ratas demostraron que Cilostazol se distribuye en la leche materna de ratas.

las mujeres en tratamiento con Cilostazol deben evitar o interrumpir el amamantamiento. Uso en Pediatría: La seguridad de uso de Cilostazol en niños no ha sido establecida. (La experiencia clínica en niños es limitada).

## OTRAS PRECAUCIONES:

• El Cilostazol es una droga con actividad inhibitoria sobre PDE III. Se deberá tener precaución al administrar Cilostazol en pacientes con Insuficiencia cardíaca congestiva. Estudios realizados fuera de Japón con otros agentes cardiotónicos que inhiben PDE III, han demostrado menor sobrevida que placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA clase III y IV).

• En estudios de toxicidad con Cilostazol realizados en perros, según estudios publicados, se pudo observar engrosamiento del miocardio y daño arterial coronario con dosis altas a las 13 y 52 semanas.

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

## REACCIONES ADVERSAS:

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

### 1. Reacciones adversas de Significancia Clínica

• Hemorragias: puede producirse una tendencia hacia hemorragias anormales, incluyendo hemorragia cerebral, hemorragia pulmonar, hemorragia vítrea (frecuencia desconocida\*), hemorragia digestiva y epistaxis. Si se observa cualquier signo de hemorragia, la medicación debería ser discontinuada y se deberán tomar medidas correctivas apropiadas.

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

• Infarto de miocardio, angina pectoris y taquicardia ventricular: (frecuencia desconocida\*) fueron reportados en pacientes bajo tratamiento con cilostazol. Si se produjera cualquier signo de estas reacciones adversas, la droga debería discontinuarse y se deberían tomar adecuadas medidas correctivas.

GENERALES	FRECUENCIA 0,1 A MENOS DE 5%	FRECUENCIA MENOR AL 0,1%	FRECUENCIA DESCONOCIDA
Hipersensibilidad	**Rash	Erupción, urticaria y prurito	Fotosensibilidad.
***Cardiovasculares	Palpitaciones, taquicardia y sensación de acaloramiento	Aumento de la presión sanguínea.	Arritmias incluyendo fibrilación auricular taquicardia supraventricular y extrasístoles ventriculares y alteración de la presión sanguínea