

Trastocir®

Cilostazol 50 mg

Cilostazol 100 mg

Comprimido

Vía de administración: oral

Venta bajo receta

INDUSTRIA ARGENTINA



INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.

- Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
- Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descritos en este texto.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Trastocir® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar Trastocir®?
3. ¿Cómo tomar Trastocir®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios?
5. ¿Cómo debo conservar Trastocir®?
6. Fórmulas y contenido del envase

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

El compuesto activo de Trastocir® (Cilostazol) pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 3. Tiene varias acciones que incluyen la dilatación de los vasos sanguíneos y la reducción de la coagulación (aglutinación) de algunas células sanguíneas llamadas plaquetas dentro de los vasos.

Trastocir® se usa para el tratamiento de una enfermedad llamada "claudicación intermitente". La claudicación intermitente es el dolor en forma de calambres que usted sufre en las piernas al caminar y que está causada por un suministro insuficiente de sangre a las piernas. Trastocir® puede ayudarle a aumentar la distancia caminada, ya que mejora la circulación sanguínea en las piernas. Sólo se recomienda Cilostazol para los pacientes cuyos síntomas no han mejorado lo suficiente después de haber hecho cambios en su estilo de vida (como por ejemplo haber dejado de fumar y hacer más ejercicio) y tras otras intervenciones apropiadas. Es importante que continúe con los cambios que haya hecho en su estilo de vida mientras toma Cilostazol.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar Trastocir®?

¿Quiénes no deben tomar Trastocir®?

No debe utilizar este medicamento si:

- es alérgico a Cilostazol o alguno de los componentes descritos en el ítem "6. Fórmulas y contenido del envase";
 - tiene insuficiencia cardíaca;
 - tiene insuficiencia severa en la función de sus riñones;
 - tiene problemas en la función de su hígado;
 - está embarazada;
 - está amamantando;
 - tiene predisposición a sangrar, como por ejemplo: úlceras en el estómago, ACV hemorrágico en los últimos 6 meses, problemas en los ojos en caso de tener diabetes, presión sanguínea mal controlada o cualquier problema de coagulación;
 - está tomando aspirina o clopidogrel, o cualquier combinación de dos o más medicamentos que puedan aumentar el riesgo de sangrado;
 - tiene dolor de pecho persistente en reposo, o ha tenido un "ataque al corazón", o cualquier cirugía del corazón en los últimos seis meses;
 - actual o anteriormente ha sufrido desmayos debido a la enfermedad del corazón, o trastornos severos de los latidos cardíacos;
 - no se aconseja el uso de Cilostazol en niños.
- ¿Qué debo informar a mi médico antes de utilizar Trastocir®?**
Informe a su médico si usted:
- tiene un problema grave de corazón o algún problema con sus latidos del corazón;

- tiene problemas con la presión sanguínea.

Durante el tratamiento:

- si necesita una cirugía incluyendo una extracción dental, informe a su médico o dentista que usted está tomando Cilostazol;
- si tiene moretones en exceso o sangra fácilmente, deje de tomar Cilostazol e infórmelo a su médico.

¿Puedo tomar Trastocir® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar Cilostazol con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Debe informar expresamente a su médico si está tomando medicamentos que por lo general se utilizan para tratar el dolor y/o inflamación de músculos o articulaciones, o si usted toma medicamentos para reducir la coagulación de la sangre.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- aspirina;
 - clopidogrel;
 - medicamentos anticoagulantes (por ejemplo warfarina, acenocumarol, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o heparinas de bajo peso molecular).
- Si usted está tomando estos medicamentos con Cilostazol su médico puede realizar algunos análisis de sangre de rutina.

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que toma. Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Cilostazol cuando se toman juntos. O bien se pueden aumentar los efectos secundarios de Cilostazol o hacer a Cilostazol menos eficaz. Cilostazol puede hacer lo mismo con otros medicamentos.

Antes de empezar a tomar Cilostazol, por favor informe a su médico si está tomando:

- eritromicina, claritromicina o rifampicina (antibióticos);
- ketoconazol (para tratar las infecciones por hongos);
- omeprazol (para tratar el exceso de ácido en el estómago);
- diltiazem (para tratar la presión arterial alta o dolor en el pecho);
- cisaprida (para el tratamiento de trastornos digestivos);
- lovastatina o simvastatina o atorvastatina (para tratar el colesterol alto en la sangre);
- halofantrina (para tratar la malaria);
- pimozida (para tratar enfermedades mentales);
- derivados de la ergotamina (para tratar la migraña, por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina);
- carbamazepina o fenitoína (para tratar convulsiones);
- hierba de San Juan (planta medicinal).

Antes de empezar a tomar Cilostazol, informe a su médico si usted está tomando medicamentos para la presión arterial alta, porque Cilostazol puede tener efecto adicional en la reducción de la presión arterial. Si su presión arterial disminuye demasiado, esto podría causar un ritmo cardíaco acelerado. Estos medicamentos incluyen:

- los diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida, furosemida);
 - los antagonistas del calcio (por ejemplo, verapamilo, amlodipina, nifedipina, etc.);
 - inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, lisinopril, perindopril, ramipril, enalapril);
 - bloqueadores de los receptores de angiotensina II (por ejemplo, valsartán, candesartán, losartán, etc.);
 - los betabloqueantes (por ejemplo, labetalol, carvedilol, etc.).
- Sin embargo, su médico deberá decidir si es adecuado para usted tomar Cilostazol junto con alguno de estos medicamentos.

CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS

Cilostazol puede causar mareos. Si se siente mareado después de tomar Cilostazol, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas e informe a su médico o farmacéutico.

3. ¿Cómo tomar Trastocir®?

Tomar Cilostazol exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que corresponda, respetando las dosis y duración.

¿Cuánto se debe tomar?

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. b) Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina estimada ≤ 25 ml/min). No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Cilostazol sin consultar primero a su médico. Algunos beneficios de tomar Cilostazol se pueden observar dentro de 4-12 semanas de tratamiento. Su médico evaluará su progreso después de 3 meses de tratamiento y puede recomendar que discontinue Cilostazol si el efecto del tratamiento es insuficiente.

¿Que debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si se olvida de tomar una dosis, no se preocupe; espere hasta la siguiente dosis y luego continúe con normalidad. No tome una dosis doble para compensar el olvido de la toma del comprimido.

Si toma más Trastocir® del que debe:

Si toma más Trastocir® del que debe, es posible tener signos y síntomas tales como dolor de cabeza, diarrea, una caída en la presión sanguínea o irregularidades en los latidos del corazón. Si usted ha tomado más comprimidos de la dosis recetada, contacte a su médico o concorra al hospital inmediatamente. Recuerde que debe tener la caja con usted para que quede claro qué medicamentos ha tomado.

También puede comunicarse con los centros de Toxicología:

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

- Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea: 0800-333-3532.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si tiene alguna de las siguientes reacciones adversas, es posible que necesite con urgencia atención médica. Deje de tomar Cilostazol y contacte un médico o concorra al Hospital más cercano inmediatamente.

- ACV (accidente cerebrovascular);
- ataque al corazón;
- problemas del corazón que puedan causar dificultad para respirar o hinchazón de los tobillos;
- latido irregular del corazón (nuevo o un empeoramiento);
- sangrado;
- moretones con facilidad;
- enfermedad grave con formación de ampollas en la piel, boca, ojos y genitales;
- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos causada por problemas hepáticos;
- sanguineos (ictericia).

También debe informar a su médico inmediatamente si tiene fiebre o dolor de garganta. Puede ser necesario que le realicen algunas pruebas de sangre y su médico decidirá cómo continuar con su tratamiento.

Los siguientes efectos adversos han sido reportados para Cilostazol. Infórmele a su médico tan pronto como sea posible:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza;
- heces anormales;
- diarrea.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- latidos cardíacos acelerados;
- golpeteo del corazón (palpitaciones);
- dolor de pecho;
- mareos;
- dolor de garganta;
- secreción nasal (rinitis);
- dolor abdominal;
- malestar abdominal (indigestión);
- sensación de malestar (náuseas o vómitos);
- pérdida del apetito (anorexia);
- eructos o viento excesivo (flatulencia);
- hinchazón de tobillos, pies o cara;
- sarpullido o cambios en la apariencia de la piel;
- picazón en la piel;
- sangrado irregular en la piel;
- debilidad general.

Poca frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- ataque al corazón;
- latido irregular del corazón (nuevo o empeoramiento);
- problemas cardíacos que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de los tobillos;
- neumonía;
- tos;
- escalofríos;
- sangrado inesperado;

- tendencia a sangrar (por ejemplo, del estómago, ocular o muscular, sangrado por la nariz y sangre en la saliva o la orina);
- disminución de los glóbulos rojos en la sangre;
- mareos al ponerse de pie;
- desmayos;
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- sueños anormales;
- reacción alérgica;
- molestias y dolores;
- diabetes y el aumento de azúcar en la sangre;
- dolor de estómago (gastritis);
- malestar.

Puede haber un mayor riesgo de sangrado en el ojo en personas con diabetes.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- tendencia a sangrar por más tiempo de lo habitual;
- aumento de las plaquetas en la sangre;
- problemas con los riñones.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- cambios en la presión arterial;
- disminución de los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre;
- respiración dificultosa;
- dificultad para moverse;
- fiebre;
- sofocos;
- eczema y otras erupciones cutáneas;
- disminución de la sensibilidad de la piel;
- flujo nasal o los ojos pegajosos (conjuntivitis);
- zumbido en los oídos (tinnitus);
- problemas de hígado como la hepatitis;
- cambios en la orina.

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. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia del Laboratorio Elea, comunicándose al 0800-333-3532.

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.

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

5. ¿Cómo debo conservar Trastocir®?

Conservar en lugar seco; desde 15°C hasta 30°C.

6. Fórmulas y contenido del envase

Cada comprimido de Trastocir® 50 contiene: Principio activo: Cilostazol 50 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, methocel E5, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal.

Cada comprimido de Trastocir® 100 contiene: Principio activo: Cilostazol 100 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, methocel E5, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal.

Presentaciones

Trastocir® 50 y Trastocir® 100: envases con 30 y 60 comprimidos.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

Este medicamento ha sido prescrito para su condición clínica actual, debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea 0800-333-3532. O bien 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”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.757. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica, Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica

0800-333-3532 | elea.com

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

Fecha de última revisión: Enero/2024

511910-00 1-vu-ep

Elea

Trastocir®

Cilostazol 50 mg

Cilostazol 100 mg

Comprimido
Vía de administración: oral
Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido de **Trastocir®** 50 contiene: Principio activo: Cilostazol 50 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, methocel E5, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal.

Cada comprimido de **Trastocir®** 100 contiene: Principio activo: Cilostazol 100 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, methocel E5, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Cilostazol es un agente vasodilatador periférico y antiagregante plaquetario. Código ATC: B01AC23

INDICACIONES

Trastocir® 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

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 tipo 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 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 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 dos veces al día, se alcanzan concentraciones plasmáticas estables. El pico plasmático ocurre 2,7 +/- 1,4 horas luego de la administración con un área bajo la curva (ABC₀₋₁₂) 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 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 91%, mientras que el área bajo la curva concentración-tiempo aumenta sólo un 24%. Cilostazol es eliminado fundamentalmente por metabolismo 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%. 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 una depuración disminuida de 4'-trans-hidroxycilostazol, por lo que deberá tenerse en cuenta al administrar Cilostazol en estos pacientes (ver POSOLOGÍA-DOSIFICACIÓN/MODO DE ADMINISTRACIÓN).

POSOLOGÍA Y FORMA 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:

- Administración simultánea de fármacos inhibidores del CYP3A4 como eritromicina, diltiazem, ketoconazol o itraconazol, o inhibidores del CYP2C19 como omeprazol (ver Interacciones).
- Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina estimada ≤25 ml/min).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Cilostazol o a alguno de los componentes de la formulación.

Pacientes con predisposición a sangrado: hemofilia, hemorragia digestiva, hemorragia intracranal (dentro de los 6 meses), hemoptisis, hemorragia vítrea, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión arterial no controlada, úlcera péptica activa (en los últimos 6 meses) y otros sangrados mayores. Insuficiencia cardíaca congestiva de cualquier intensidad.

Pacientes con historia de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal, tratada o no tratada, y en pacientes con prolongación del intervalo QTc.

Pacientes con historia de taquiarritmia severa.

Pacientes tratados concomitantemente con dos o más agentes antiplaquetarios o anticoagulantes (ejemplo: ácido acetil salicílico, dlopigrel, heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban, ticagrelor, prasugrel o apixabán).

Pacientes con angina inestable, infarto de miocardio en los últimos 6 meses, o intervención coronaria en los últimos 6 meses. Embarazo o posibilidad de embarazo, lactancia. Insuficiencia renal severa: clearance de creatinina ≤25 ml/min. Insuficiencia hepática moderada o severa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se deberá evaluar si el tratamiento con Cilostazol es el adecuado o si se deben considerar otras opciones de tratamiento, como la resvascularización.

Por su mecanismo de acción Cilostazol puede inducir taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia e hipotensión. El aumento de la frecuencia cardíaca asociado a Cilostazol es aproximadamente de 5-7 latidos, en pacientes con riesgo puede inducir angina de pecho.

Los pacientes con riesgo de eventos cardíacos serios secundarios a aumento de la frecuencia cardíaca (por ejemplo con enfermedad coronaria estable crónica) deben monitorearse durante el tratamiento con Cilostazol, y está contraindicado en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio o intervención coronaria dentro de los 6 meses, o historia de taquiarritmia severa.

En las siguientes circunstancias, Cilostazol deberá utilizarse con precaución:

- Pacientes con ectopia auricular o ventricular, fibrilación o aleteo auricular.

- Pacientes con tendencia al sangrado y en período de menstruación. En caso de sangrado retinal se debe suspender el tratamiento con Cilostazol.

- Pacientes en tratamiento con anticoagulantes (acenocumarol, warfarina, heparina, etc.), agentes antiagregantes plaquetarios (aspirina, ticlodipina, etc.) o trombolíticos (estreptokinasa, uroquinasa, alteplase).

- Por su efecto inhibidor de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de sangrado incluso en cirugía menor. Si el paciente debe someterse a cirugía electiva y no requiere efecto antiplaquetario Cilostazol debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

- Pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.

- Pacientes con complicación de estenosis de las arterias coronarias.

- Pacientes con diabetes mellitus o tolerancia anormal a la glucosa; cabe la probabilidad de sufrir efectos adversos de episodios hemorrágicos intraoculares.

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

- Pacientes con hipertensión, que tengan presión arterial elevada en forma continua (como hipertensión maligna).

- Pacientes con trastorno renal. Puede empeorar el funcionamiento renal. Además, puede aumentar la concentración de metabolitos de Cilostazol en la sangre.

- Hay raros reportes de trastornos hematológicos como trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Muchos pacientes se recuperan con la suspensión de Cilostazol. Sin embargo hay reportes de pancitopenia y anemia aplásica fatales.

- Además de reportar sangrado de cualquier tipo los pacientes deben reportar inmediatamente cualquier otro signo que sugiera una discrasia sanguínea como pirexia o dolor de garganta. Se debe realizar un análisis de sangre para descartar una discrasia sanguínea y Cilostazol debe ser suspendido ante esta sospecha.

- Cuando se coadministran potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2C19 pueden aumentar los niveles plasmáticos de Cilostazol por lo que se recomienda una dosis de 50 mg dos veces al día.

- Se debe tener precaución en pacientes que reciben fármacos que reducen la presión arterial porque puede haber un efecto aditivo de hipotensión y taquicardia refleja bajo tratamiento con Cilostazol.

Precauciones importantes

- Pacientes con infarto cerebral, iniciar la administración de Cilostazol únicamente una vez que los síntomas de infarto cerebral hayan sido estabilizados. Prestar atención a las reacciones del fármaco con otros agentes inhibidores de la coagulación de plaquetas y administrar Cilostazol con cuidado a pacientes con hipertensión continua. Controlar por completo la presión arterial durante la administración del fármaco en estos pacientes.

- En pacientes con complicación de estenosis de las arterias coronarias, el incremento excesivo de la frecuencia del pulso durante la administración de Cilostazol puede producir angina de pecho. Por lo tanto, en ese caso, tomar las medidas adecuadas, por ejemplo, disminuir la dosis o suspender la administración del fármaco.

- Cilostazol tiene un efecto inhibidor de PDE3. En un estudio comparativo controlado con placebo a largo plazo, para los agentes que tienen un efecto inhibidor de PDE3 (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, el pronóstico no ha sido clarificado con la administración a largo plazo de agentes inhibidores de PDE3, entre ellos Cilostazol.

Reacciones adversas hematológicas: se han reportado muy pocos casos de trombocitopenia o leucemia que derivó en agranulocitosis al no discontinuar el tratamiento con Cilostazol de inmediato.

Uso con dlopigrel 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 dlopigrel, se recomienda precaución para verificar el tiempo de sangría durante la coadministración.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad hepática leve. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Debido a que Cilostazol es metabolizado por enzimas hepáticas, está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

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%).

No se requiere ajuste de dosis cuando se utiliza Cilostazol en pacientes con clearance de creatinina >25 ml/min. Cilostazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa: clearance de creatinina estimado ≤25ml/min.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Inhibidores de la agregación plaquetaria: Cilostazol es un Inhibidor de fosfodiesterasa III con actividad antiplaquetaria. En estudios clínicos con sujetos sanos, Cilostazol 150 mg dos veces por día durante 5 días no prolongó el tiempo de sangrado.

Aspirina: la coadministración de Cilostazol y aspirina durante ≤4 días aumenta 23-25% la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP *ex vivo* comparado con aspirina sola. Estudios de coadministración de Cilostazol y aspirina durante corto plazo sugieren que no hay interacciones clínicamente significativas entre ambas drogas. No se ha demostrado en ensayos clínicos un aumento evidente de la incidencia de efectos adversos hemorrágicos en aquellos pacientes bajo tratamiento con Cilostazol y aspirina en comparación con aquellos que toman placebo y dosis equivalentes de aspirina.

Warfarina y otros anticoagulantes orales: 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. Se sugiere precaución en pacientes que son tratados concomitantemente con Cilostazol y anticoagulantes y se requiere monitoreo frecuente para reducir la posibilidad de sangrado. Cilostazol no inhibió el metabolismo ni los efectos farmacológicos de R-warfarina y S-warfarina luego de una dosis única de 25 mg de warfarina. Se desconoce el efecto de la administración concomitante de dosis múltiples de warfarina y Cilostazol en la farmacocinética y la farmacodinámica de ambas drogas. Cilostazol está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento con dos o más antiplaquetarios/anticoagulantes.

Clopigrel y otros antiplaquetarios: la administración concomitante de Cilostazol y dlopigrel no tiene efecto en el recuento plaquetario, tiempo de protrombina o tiempo de trombolastina titular activada (aPTT). Los sujetos sanos estudiados tuvieron prolongación del tiempo de sangrado cuando estaban tratados con dlopigrel solo y la administración concomitante de Cilostazol no tuvo efecto adicional sobre los tiempos de sangrado. Se advierte sobre precauciones cuando se administre Cilostazol junto a otro inhibidor de la agregación plaquetaria. Se debe monitorear el tiempo de sangrado en forma repetida. Cilostazol está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento con dos o más antiplaquetarios/ anticoagulantes.

Una tasa mayor de hemorragia se reportó con el tratamiento concomitante de dlopigrel, aspirina y Cilostazol en el estudio CASTLE.

Cilostazol es metabolizado por enzimas CYP, particularmente CYP3A4 y CYP2C19 y en menor grado por CYP1A2. Se requieren ajustes de dosis cuando se coadministra Cilostazol con drogas que inhiben estas enzimas.

Sustratos de CYP3A4

Lovastatina: la administración concomitante de lovastatina con Cilostazol disminuye el C_{ss}, máx y el ABC_τ un 15%. También se produce una disminución, aunque insignificante, en las concentraciones de Cilostazol y sus metabolitos. La coadministración de Cilostazol con lovastatina aumenta aproximadamente un 70% lovastatina y el ABC de lovastatina β-hidroxí.

Se sugiere precaución cuando se coadministran estatinas metabolizadas por CYP3A4, como por ejemplo simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

Omeprazol: la coadministración con omeprazol aumentó el ABC 22% de Cilostazol y 68% del dehidrometabolito y redujo 36% el ABC de 4'trans hidroxí metabolito. La actividad aumenta en promedio 47% por lo que se recomienda bajar la dosis a 50 mg cada 12 hs.

Eritromicina: la inhibición del metabolismo de Cilostazol por la eritromicina incrementa el área bajo la curva de Cilostazol, de dehidrometabolito y del 4'-trans-hidroxi-cilostazol un 72,6 y 119%, respectivamente (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN). La actividad farmacológica aumenta 34% por lo que se recomienda bajar la dosis a 50 mg cada 12 hs. cuando se coadministra Cilostazol con eritromicina o agentes similares (ej.: Claritromicina).

Diltiazem: la administración de Cilostazol con diltiazem (un inhibidor débil de CYP3A4) resultó en un aumento del ABC de Cilostazol del 44% acompañado por un aumento del 4% en el ABC del metabolito anhidro y un aumento del 43% en el ABC del metabolito 4'trans metabolito hidroxí. Basada en el ABC, la

actividad farmacológica global de Cilostazol aumenta un 19% cuando se administra conjuntamente con diltiazem. Sobre la base de estos datos, el ajuste de la dosis es necesario.

Inhibidores del citocromo P-450: Cilostazol es ampliamente metabolizado por las enzimas CYP, especialmente CYP3A4 y CYP2C19 y CYP1A2 en un grado menor. El metabolito anhidro, que tiene 4-7 veces la potencia de Cilostazol en la inhibición de la agregación plaquetaria, parece estar formado principalmente a través de CYP3A4. El metabolito 4'-trans-hidroxi, con la potencia de un quinto la de Cilostazol, parece estar formado principalmente por medio de CYP2C19. Por lo tanto, los fármacos inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa) o CYP2C19 (como los inhibidores de la bomba de protones, IBP) aumentan la actividad farmacológica total y podrían tener el potencial para mejorar los efectos indeseables de Cilostazol. En consecuencia, para la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C19, la dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día. **Inhibidores fuertes del citocromo P3A4:** la coadministración de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4) con Cilostazol dio como resultado un aumento del 117% en el ABC de Cilostazol, acompañado por una disminución del 15% en el ABC del metabolito anhidro y un aumento del 87% en el ABC del metabolito 4'-trans-hidroximetabolito. Basada en el ABC, la actividad farmacológica global de Cilostazol aumenta un 35% cuando se administra conjuntamente con ketoconazol. Basándose en estos datos, la dosis recomendada de Cilostazol es 50 mg dos veces al día en presencia de ketoconazol y agentes similares (por ejemplo, itraconazol). Otros inhibidores fuertes del citocromo P3A4, como itraconazol, fluconazol, micónazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona y sertralina, pueden tener un efecto similar.

Inhibidores moderados del citocromo P3A4

Eritromicina y otros antibióticos macrólidos: la administración de Cilostazol con eritromicina (un inhibidor del CYP3A4) resultó en un aumento del ABC de Cilostazol en un 72%, acompañado por un aumento del 6% en el ABC del metabolito anhidro y un aumento del 119% en el ABC del metabolito 4'-trans-hidroxi metabolito. Basada en el ABC, la actividad farmacológica global de Cilostazol aumenta 34% cuando se administra conjuntamente con la eritromicina. Basándose en estos datos, la dosis recomendada de Cilostazol es 50 mg dos veces en presencia de eritromicina y agentes similares (por ejemplo, claritromicina). **Diltiazem:** la coadministración aumenta el ABC de Cilostazol 44% y 4% la de dehidro metabolito y 43% de 4 trans hidroxí metabolito. La actividad aumenta 19% por lo que no se requiere ajuste de dosis.

Jugo de pomelo: la administración de una dosis única de 100 mg de Cilostazol con 240 ml de jugo de pomelo (un inhibidor del CYP3A4 intestinal) no tuvo un efecto notable sobre la farmacocinética de Cilostazol. Sobre la base de estos datos, el ajuste de dosis no es necesario. Un efecto clínicamente relevante sobre Cilostazol es posible a mayores cantidades de jugo de pomelo.

Inductores de citocromo P 450

No se han evaluado los efectos de inductores de CYP3A4 y CYP2C19 (como carbamazepina, fenitoina, rifampicina y St john's wort) sobre la farmacocinética de Cilostazol. Teóricamente debería monitorearse el efecto antiplaquetario.

En estudios clínicos el fumar (induce CYP1A2) disminuye 18% las concentraciones plasmáticas de Cilostazol.

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. Cilostazol se puede administrar únicamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto.

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.

Fertilidad: Cilostazol altera la fertilidad en ratas femeninas pero no en otras especies animales. El significado clínico es desconocido.

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. No se requieren ajustes de dosis en pacientes ancianos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos fueron dolor de cabeza (en >30%), diarrea y heces anormales (en >15% cada uno). Estas reacciones fueron generalmente de intensidad leve a moderada y en ocasiones fueron aliviadas mediante la reducción de la dosis.

No se han realizado investigaciones de consumo de fármacos respecto de este producto para clarificar la incidencia de reacciones adversas.

Reacciones adversas clínicamente importantes:

1) Insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, angina de pecho y taquicardia ventricular (se desconoce la incidencia de todas las condiciones mencionadas anteriormente). Existe la posibilidad de padecer insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, angina de pecho y taquicardia ventricular. Si se observa cualquier anomaliedad, se debe suspender la administración del producto y se deben tomar las medidas necesarias.

2) Hemorragia. Hemorragia intracranear como hemorragia cerebral (se desconoce su incidencia). Existe la posibilidad de padecer hemorragia intracranear como hemorragia cerebral, etc. (síntomas principales: dolor de cabeza, náuseas/vómitos, alteración de la conciencia, hemiplejía, etc.). En esos casos, se debe suspender la administración del producto y se deben tomar las medidas necesarias.

Hemorragia pulmonar (se desconoce su incidencia), hemorragia gastrointestinal, epistaxis, hemorragia de fondo de ojo (incidencia menor que 0,1% para las condiciones mencionadas anteriormente), etc. Existe la posibilidad de padecer hemorragia pulmonar, hemorragia gastrointestinal, epistaxis, hemorragia de fondo de ojo, etc. En esos casos, se debe suspender la administración del producto y se deben tomar las medidas necesarias.

3) Úlcera gástrica o del duodeno (incidencia menor que 0,1%). Existe la posibilidad de padecer úlcera gástrica o del duodeno seguida de hemorragia. Por ello, es necesario controlar de cerca a los pacientes y si se observa cualquier anomaliedad, se debe suspender la administración del producto y se deben tomar las medidas necesarias.

4) Pancytopenia y agranulocitosis (se desconoce la incidencia de ambas condiciones), trombocitopenia (incidencia menor que 0,1%). Existe la posibilidad de padecer pancytopenia, agranulocitosis y trombocitopenia. Por ello, es necesario controlar de cerca a los pacientes y si se observa cualquier anomaliedad, se debe suspender la administración del producto y se deben tomar las medidas necesarias.

5) Neumonía intersticial (se desconoce su incidencia). Existe la posibilidad de padecer neumonía intersticial seguida de pirenia, tos, disnea, anomalías observadas en la radiografía de tórax y eosinofilia. En esos casos, se debe suspender la administración del producto y se deben tomar las medidas necesarias, tales como administrar corticoides adrenales.

6) Insuficiencia hepática (entre 0,1% y menos que 5%), ictericia (se desconoce su incidencia). Existe la posibilidad de padecer incremento de AST (GOT), incremento de ALT (GPT), incremento de Al-P, incremento de LDH, etc. e ictericia. Por ello, es necesario controlar de cerca a los pacientes y si se observa cualquier anomaliedad, se debe suspender la administración del producto y se deben tomar las medidas necesarias.

7) Insuficiencia renal aguda (se desconoce su incidencia). Existe la posibilidad de padecer insuficiencia renal aguda. Por ello, es necesario controlar de cerca a los pacientes, realizar pruebas de la función renal y si se observa cualquier anomaliedad, se debe suspender la administración del producto y se deben tomar las medidas necesarias.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos y el período post-marketing se incluyen en la siguiente tabla.

Las frecuencias de eventos adversos se dividen en: muy Comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($\geq 1/100000$ a $< 1/10000$) y no conocidas (no puede estimarse con los datos actuales).

Desórdenes del Sistema sanguíneo y linfático	Común	Equimosis
	Poco Comunes	Anemia
	Raro	Prolongación de tiempo de sangrado, trombocitopenia Tendencia al sangrado, trombocitopenia,
	No conocidas	granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancytopenia, anemia aplásica
Desórdenes del Sistema inmune	Raro	Reacción alérgica
Desórdenes de metabolismo y nutrición	Común	Edema (periférico, facial), anorexia
	Raro	Hiperlipcemia, Diabetes mellitus

Desórdenes psiquiátricos	Raro	Ansiedad
Desórdenes del Sistema nervioso	Muy Común	Cefalea
	Común	Mareos
	Raro	Insomnio, sueño anormal
	No Conocidas	Paresia, hipoestesia
Desórdenes oculares	No Conocidas	Conjuntivitis
Desórdenes de oído y laberinto	No conocidas	Tinitus
Trastornos cardíacos	Comunes	Palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares
	Raras	Infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope
Desórdenes vasculares	Raras	Hemorragia ocular, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia inespecífica, hipotensión ortostática
	No conocida	Acaloramiento, hipertensión, hipotensión, hemorragia intracerebral, hemorragia pulmonar, hemorragia muscular, hemorragia del tracto respiratorio, hemorragia subcutánea
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Común	Rinitis, faringitis
	Raro	Disnea, neumonía, tos
	No conocido	Neumonía intersticial
Desórdenes Gastrointestinales	Muy común	Diarrea, alteraciones en la materia fecal
	Común	Náuseas y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal
	Raro	Gastritis
Desórdenes Hepato-biliares	No conocido	Hepatitis, funcionamiento hepático anormal, ictericia
Desórdenes de piel y tejido celular subcutáneo	Común	Rash y prurito
	No Conocido	Eczema, erupciones en piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria
Desórdenes del tejido musculoesquelético, conectivo y huesos	No conocido	Mialgia
Desórdenes renales y urinarios	Raro	Fallo renal, insuficiencia renal
	No conocido	Hematuria, polaquiguria
Desórdenes generales	Común	Dolor precordial astenia
	Raro	Malestar, resfrios
	No conocido	Pirexia, dolor
En investigación	No conocido	Elevación de ácido úrico, elevación de urea, elevación de creatinina

Cilostazol puede causar mareos y se debe advertir para tomar precauciones en personas que manejan u operan maquinaria.

Se observó un aumento en la frecuencia de palpitaciones y edema periférico cuando Cilostazol se combinó con otros vasodilatadores que causan taquicardia refleja, por ejemplo, antagonistas de calcio dihidropiridínicos. El único efecto adverso que resultó en la interrupción del tratamiento en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con Cilostazol fue la cefalea. Otras causas frecuentes de interrupción incluyeron palpitaciones y diarrea (ambos 1,1%). El tratamiento con Cilostazol per se puede implicar un mayor riesgo de hemorragia y este riesgo puede ser potenciado por la administración conjunta con cualquier otro agente con tal potencial.

Un aumento en la frecuencia de la diarrea y palpitaciones se ha encontrado en los pacientes mayores de 70 años.

Uso durante el embarazo, el parto o la lactancia: este producto no debe ser administrado a mujeres embarazadas o que puedan estar embarazadas. Los estudios en animales (ratas) demostraron un incremento de anomalías en el feto, bajo peso en los recién nacidos e incremento de la mortalidad de fetos. En el caso de mujeres en período de lactancia, evitar la lactancia durante la administración del producto. Los estudios en animales (ratas) demostraron que el producto es transferido a la leche. Se desconoce si el medicamento se transfiere en humanos.

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia de Cilostazol en la población pediátrica.

Uso en ancianos: los estudios farmacocinéticos no han revelado ningún efecto relacionado con la edad en cuanto a la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de Cilostazol y sus metabolitos. De todas maneras se sugiere mayor control en personas añosas para ajustar la dosis individualmente.

Insuficiencia hepática: la farmacocinética de Cilostazol y sus metabolitos fue similar en sujetos con enfermedad hepática leve en comparación con pacientes sanos.

Los efectos adversos deben reportarse para permitir un monitoreo continuo de la relación riesgo/beneficio.

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 Cilostazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que la droga pueda ser removida por hemodíalisis o diálisis peritoneal.

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

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

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

Centro Nacional de Intoxicaciones- Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea: 0800-333-3532.

PRESENTACIONES

Trastocir® 50 y Trastocir® 100: envases con 30 y 60 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco; desde 15°C hasta 30°C.

INFORMACION ADICIONAL

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

MANTENER ÉSTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234".

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 48.757. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorinos, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | **elea.com**

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Enero/2024

511911-00

1-vu-ep

Elea