

CEBRALAT[®]
cilostazol
Comprimidos 50 mg ou 100 mg

USO ORAL
USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos com 50 mg de cilostazol. Embalagem com 30 ou 60 comprimidos.
Comprimidos com 100 mg de cilostazol. Embalagem com 15, 30 ou 60 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de CEBRALAT[®] 50 mg contém:

cilostazol 50 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido
(amido, hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício e corante azul indigotina)

Cada comprimido de CEBRALAT[®] 100 mg contém:

cilostazol 100 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido
(amido, hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício e corante azul indigotina)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

CEBRALAT[®] é um medicamento que tem como substância ativa o cilostazol, que atua tratando os problemas de circulação nos quais ocorre diminuição do fluxo de sangue para os músculos da perna, auxiliando as caminhadas de maiores distâncias com menos dor. Os efeitos esperados manifestam-se entre 15 e 30 dias de tratamento; em alguns casos, esse período poderá ser de até três meses.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

CEBRALAT[®] está indicado para tratar doença vascular periférica, redução do sintoma da claudicação intermitente e prevenção da recorrência de acidente vascular cerebral (AVC).

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

CEBRALAT[®] não deve ser usado se você já teve alguma reação alérgica ao cilostazol ou a qualquer componente de sua formulação, em insuficiência cardíaca congestiva ou problemas de hemorragia.

Advertências e precauções

Avise seu médico se você estiver grávida ou engravidar durante o tratamento e se estiver amamentando.
Avise seu médico se você apresentar alguma doença no coração, fígado, rins ou problemas hemorrágicos.
Se não ocorrer melhora de seus sintomas ou se eles piorarem, avise ao seu médico.

Interações com outros medicamentos, alimentos e testes laboratoriais

Avise seu médico ou farmacêutico antes de usar qualquer outro tipo de medicamento, incluindo os que não precisam de prescrição médica, vitaminas e produtos à base de plantas medicinais (fitoterápicos).

Avise seu médico se você utilizar algum medicamento que contenha:

- Antibióticos ou medicamentos antifúngicos como eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol.
- Diltiazem, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, omeprazol ou ácido acetilsalicílico.
- Medicamentos do tipo anticoagulantes, antiagregantes ou trombolíticos (usados para evitar a formação de coágulos nos vasos sanguíneos ou trombos).

Não coma nem tome suco de *grapefruit* (toranja) enquanto estiver usando este medicamento.

Risco de uso por via de administração não recomendada: este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada. Não há estudos dos efeitos se administrado pelas vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via oral.

Grupos de risco

Gravidez e lactação: não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Informe ao médico se estiver grávida ou engravidar durante o tratamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico: não é recomendado o uso de CEBRALAT[®] em crianças.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática: avise seu médico em caso de doença nos rins ou no fígado; pode ser que a dosagem de CEBRALAT[®] seja ajustada em alguma dessas condições.

Este medicamento não tem restrição com relação à faixa etária.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico irá lhe orientar como usar CEBRALAT® e com que frequência. Não utilize quantidades maiores ou com mais frequência do que a recomendada pelo seu médico.

Pode ser que você tenha que tomar o medicamento duas vezes ao dia, no mínimo meia hora antes ou duas horas após o café da manhã ou almoço.

A resposta ao tratamento com CEBRALAT® pode variar entre os pacientes. Pode ser que sua dor não melhore imediatamente. Muitos pacientes necessitam usar este medicamento por duas a quatro semanas antes de sentir melhora. Outros podem necessitar usar o medicamento durante 12 semanas antes de sentir melhora das dores. É muito importante seguir corretamente as orientações do médico e consultá-lo em caso de dúvida.

Esquecimento de dose (dose omitida): se você se esquecer de tomar uma dose, procure tomá-la assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, despreze a dose esquecida e volte ao seu esquema normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Avise seu médico imediatamente se você apresentar:

- Reação alérgica: coceira ou urticária, inchaço no rosto ou nas mãos, inchaço ou formigamento na boca ou garganta, sensação de aperto no peito ou dificuldade para respirar.
- Dor no peito, dor abdominal.
- Urina escurecida ou fezes claras.
- Batimentos cardíacos acelerados ou fora do ritmo.
- Febre, calafrios, tosse, dor de garganta e dores no corpo.
- Tontura ou desmaio.
- Dormência, formigamento ou dor tipo queimação nas mãos, braços, pernas ou pés.
- Rápido aumento de peso.
- Dor de cabeça severa.
- Falta de ar, suor frio e pele azulada.
- Inchaço nas mãos, tornozelos ou pés.
- Hemorragia, contusões, fraqueza anormais.

Se você perceber estes efeitos menos sérios, avise seu médico:

- Diarreia, náusea, vômitos ou dor de estômago.
- Câibra nas pernas.
- Perda de apetite.
- Dor muscular, dor nas juntas ou fraqueza.
- Erupção cutânea, secura ou espessamento da pele.
- Dificuldade para dormir.
- Amarelamento da pele ou dos olhos (parte branca).

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

As informações sobre superdosagem em humanos são limitadas. Os sintomas de superdosagem são: dor de cabeça, diarreia, hipotensão, taquicardia e, possivelmente, arritmia. O paciente deve procurar atenção médica imediata levando a bula e a embalagem do medicamento.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa (cartucho).

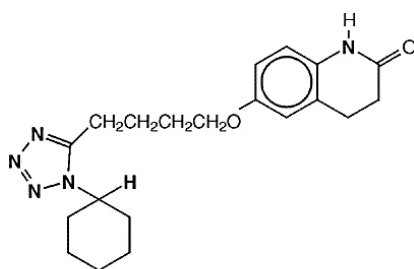
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

CEBRALAT® tem como substância ativa o cilostazol, que é um derivado quinolinônico inibidor da fosfodiesterase celular (mais específico para fosfodiesterase tipo III). Sua fórmula empírica é C₂₀H₂₇N₅O₂ e seu peso molecular 369,46. O cilostazol é 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-diidro-2(1H)-quinolinona. Sua fórmula estrutural é:



CILOSTAZOL

O cilostazol ocorre na forma de cristais brancos a quase brancos ou pó cristalino facilmente solúvel em etanol e metanol e praticamente insolúvel em água, ácido clorídrico 0,1 N e hidróxido de sódio.

Farmacodinâmica

O mecanismo de ação do cilostazol se dá pela inibição da ação da fosfodiesterase III e supressão da degradação da adenosina monofosfato (AMP) cíclico, com o conseqüente aumento de sua concentração nas plaquetas e vasos sanguíneos, produzindo inibição da agregação plaquetária e vasodilatação.

O cilostazol inibe reversivelmente a agregação plaquetária induzida por uma variedade de estímulos, incluindo trombina, adenosina difosfato (ADP), colágeno, ácido aracônico, epinefrina, estresse de cisalhamento.

Os efeitos nos lípidios circulantes foram analisados nos pacientes que tomaram o cilostazol. Após 12 semanas, em comparação ao placebo, o cilostazol produziu redução nos triglicérides de 29,3 mg/dL (15%) e aumento de 4,0 mg/dL de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) (cerca de 10%), após uma dose oral diária de 200 mg de cilostazol. O cilostazol afeta tanto a estrutura como a função cardiovascular. Produz dilatação dos leitos vasculares de forma não homogênea, com maior dilatação na artéria femoral do que na vertebral e na carótida ou mesentérica superior. As artérias renais não foram responsivas aos efeitos do cilostazol.

Foi observado que, em cachorros e macacos, o cilostazol aumentou os batimentos cardíacos, a força contrátil miocárdica e o fluxo sanguíneo coronário, bem como a automaticidade ventricular. A contratilidade ventricular esquerda foi aumentada nas doses requeridas para inibir a agregação plaquetária. A condução atrioventricular (AV) foi acelerada. Nos humanos, os batimentos cardíacos aumentaram proporcionalmente às doses em uma média de 5,1 a 7,4 batimentos por minuto em pacientes tratados com doses orais de 50 mg e 100 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Em 264 pacientes avaliados com monitorização por Holter, numericamente mais pacientes tratados com cilostazol tiveram aumento nas extrassístoles ventriculares e episódios de taquicardia ventricular não sustentada, comparados ao grupo placebo. Os aumentos não foram relacionados às doses.

Farmacocinética

O cilostazol é bem absorvido após administração oral. A presença de alimentos gordurosos aumenta sua absorção, com aumento aproximado de 90% na $C_{\text{máx}}$ e 25% na ASC. Sua biodisponibilidade absoluta não é conhecida. O cilostazol é extensivamente metabolizado pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, principalmente a 3A4, e em uma extensão menor pela 2C19, com os metabólitos basicamente excretados pela urina. Dois metabólitos são ativos, com um metabólito apresentando mínimo de 50% da atividade farmacológica após administração do cilostazol. Seu perfil farmacocinético é aproximadamente dose-proporcional. O cilostazol e seus metabólitos ativos têm meia-vida aparente de eliminação de 11-13 horas.

O cilostazol e seus metabólitos ativos se acumulam cerca de duas vezes com a administração crônica e alcançam níveis sanguíneos de estado de equilíbrio dentro de poucos dias. A farmacocinética do cilostazol e de seus metabólitos ativos principais foi similar em indivíduos saudáveis e em pacientes com claudicação intermitente devido à doença periférica arterial. A ligação do cilostazol às proteínas plasmáticas é de 95%-98%, predominantemente à albumina. A média porcentual de ligação para 3,4-deidro-cilostazol é de 97,4% e para o 4'-trans-hidroxi-cilostazol, de 66%. Insuficiência hepática leve não altera a ligação proteica. A fração livre de cilostazol foi 27% maior nos indivíduos com comprometimento da função renal do que em indivíduos normais. O deslocamento do cilostazol das proteínas plasmáticas pela eritromicina, quinidina, varfarina e omeprazol não foi clinicamente significativo.

O cilostazol é eliminado predominantemente por metabolismo e subsequente excreção urinária de seus metabólitos. Estudos *in vitro* demonstraram que as principais isoenzimas envolvidas no metabolismo do cilostazol foram do sistema CYP3A4 e, em menor extensão, do CYP2C19. A enzima responsável pelo metabolismo do 3,4-deidro-cilostazol, o mais ativo dos metabólitos, não é conhecida.

Após administração oral de 100 mg de cilostazol radiomarcado, 56% dos analitos totais encontrados no plasma foram o cilostazol, 15% como 3,4-deidro-cilostazol (4-7 vezes como ativo do cilostazol), e 4% como 4'-trans-hidroxi-cilostazol (um quinto como metabólito ativo). A principal via de eliminação foi pela urina (74%), com o remanescente excretado nas fezes (20%). Nenhuma quantidade mensurável de cilostazol inalterado foi excretada na urina, e menos de 2% da dose foi excretada como 3,4-deidro-cilostazol. Cerca de 30% da dose foi excretada na urina como 4'-trans-hidroxi-cilostazol. O remanescente foi excretado como outros metabólitos, nenhum deles excedendo 5%. Não houve evidência de indução de microenzimas hepáticas.

Populações especiais

Idade e sexo: não foram identificadas diferenças significativas nos *clearances* orais do cilostazol e seus metabólitos, ajustados de acordo com o peso corpóreo, com relação à idade e/ou sexo nos pacientes na faixa etária de 50-80 anos.

Tabagistas: a análise farmacocinética populacional sugere que os fumantes apresentam redução da exposição ao cilostazol de cerca de 20%.

Insuficiência hepática: a farmacocinética do cilostazol e de seus metabólitos foi similar em sujeitos com doença hepática leve em relação aos saudáveis. Pacientes com comprometimento hepático moderado a severo não foram avaliados.

Insuficiência renal: a atividade farmacológica total do cilostazol e de seus metabólitos foi similar em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada e indivíduos normais. Na insuficiência renal severa, ocorrem aumento dos níveis metabólicos e alteração da ligação proteica do composto principal e seus metabólitos. A atividade farmacológica

esperada, no entanto, baseada nas concentrações plasmáticas e potência inibitória relativa do fármaco principal e metabólitos, mostrou-se pouco alterada. Pacientes em diálise não foram estudados, mas é improvável que o cilostazol possa ser removido eficientemente por diálise devido à sua alta ligação às proteínas plasmáticas (95%-98%).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos duplos-cegos (placebo-controlados) demonstraram que CEBRALAT® aumenta a distância caminhada sem dor em pacientes com claudicação intermitente estável em cerca de três a quatro semanas.

A capacidade do cilostazol em aumentar a distância caminhada sem dor em pacientes com claudicação intermitente estável foi estudada em oito grandes estudos, randomizados, placebo-controlados, duplos-cegos, com 12-24 semanas de duração, utilizando dosagens de 100 mg/d via oral (n = 303); 200 mg/d via oral (n = 998) e placebo (n = 973).

A eficácia foi determinada principalmente pela mudança na distância máxima caminhada em relação ao basal (comparada à alteração com placebo) em um dos vários testes padrão de exercício em esteira rolante. Comparados aos pacientes tratados com placebo, os pacientes tratados com o cilostazol 50 mg ou 100 mg duas vezes ao dia por via oral apresentaram aumentos estatisticamente significantes nas distâncias caminhadas tanto antes do início da dor de claudicação e da distância antes dos sintomas limitantes do esforço sobreviverem (distância máxima caminhada). O efeito do cilostazol na distância caminhada foi observado já no primeiro ponto de observação da terapia de duas a quatro semanas.

Por meio de oito ensaios clínicos, a taxa de aumento da distância máxima caminhada pelos pacientes tratados com cilostazol 100 mg duas vezes ao dia por via oral expressos como porcentagem média alterada em relação ao basal foi de 28% a 100%. As alterações correspondentes no grupo placebo foram de -10% a 41%.

INDICAÇÕES

CEBRALAT® é indicado para doença vascular periférica, para redução do sintoma da claudicação intermitente e na prevenção da recorrência de AVC.

CONTRAINDICAÇÕES

CEBRALAT® é contraindicado em portadores de insuficiência cardíaca congestiva, pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, pacientes com distúrbios hemostáticos, com úlcera péptica hemorrágica ou hemorragia intracraniana.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

CEBRALAT® deve ser tomado conforme orientação médica, devendo ser ingerido com um copo de água em jejum ou respeitando o intervalo de meia hora antes ou duas horas após o café da manhã ou jantar.

POSOLOGIA

A dosagem recomendada é de 50 mg ou 100 mg duas vezes ao dia, conforme orientação médica.

Os dados disponíveis não mostraram reações indesejáveis com a interrupção do tratamento ou redução da dosagem.

Deve-se considerar a dose de 50 mg duas vezes ao dia quando houver coadministração com inibidores do CYP3A4, como cetoconazol, itraconazol, eritromicina e diltiazem, e com inibidores do CYP2C19, como omeprazol.

Esquecimento de dose (dose omitida): no caso de esquecimento de uma dose, orientar o paciente a tomar assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, a dose esquecida deve ser desprezada e deve-se voltar ao esquema normal. Não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As consequências do uso prolongado de inibidores da fosfodiesterase III em pacientes que não apresentam insuficiência cardíaca ainda não foram estabelecidas. Estudos com duração de cerca de seis meses mostraram que, nesse período, os pacientes permaneceram relativamente estáveis. O risco relativo calculado de morte de 1,2 apresentou limite de confiança de 95% (0,5-3,1).

Foram reportados casos raros de trombocitopenia ou leucopenia evoluindo a agranulocitose quando o cilostazol não foi imediatamente descontinuado. A agranulocitose, no entanto, foi reversível com a descontinuação do cilostazol.

Pacientes com insuficiência hepática moderada a severa não foram avaliados em estudos clínicos. Cuidado especial é recomendado a esses pacientes.

Pacientes com insuficiência renal com *clearance* de creatinina menor do que 25 mL/min devem ser cuidadosamente acompanhados.

Pacientes em diálise não foram avaliados, mas é improvável que o cilostazol seja removido eficientemente por diálise devido à sua alta taxa de ligação proteica.

CEBRALAT® poderá ser utilizado em pacientes com mais de 65 anos, desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas.

Risco de uso por via de administração não recomendada: este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada. Não há estudos dos efeitos se administrado pelas vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via oral.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

A administração de uma dieta contendo cilostazol em machos e fêmeas de ratos e camundongos por mais de 104 semanas com doses de 500 mg/kg/d em ratos e 1.000 mg/kg/d em camundongos não revelou nenhuma evidência de potencial carcinogênico.

As doses máximas administradas tanto nos estudos com ratos quanto com camundongos foram, com base na exposição sistêmica básica, menores do que a exposição humana à dose máxima recomendada do fármaco. O cilostazol demonstrou-se negativo para mutação genética bacteriana, reparo de DNA bacteriano, mutação genética de células de mamíferos e ensaios *in vivo* de anomalia cromossômica em células de medula óssea de ratos. Mas foi

associado a aumento significativo de anomalias cromossômicas em ensaios *in vitro* com células ovarianas de hamsters chineses.

O cilostazol não afetou a fertilidade ou o desempenho de acasalamento dos ratos machos e fêmeas em doses maiores como 1.000 mg/kg/d. Nessa dose, as exposições sistêmicas (ASCs) do cilostazol livre foram menores do que 1,5 vez em machos e cerca de cinco vezes em fêmeas a exposição à dose máxima humana recomendada.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **C**

Em estudo de desenvolvimento de toxicidade em ratos, a dose oral de 1.000 mg/kg/d de cilostazol foi associada à redução do peso fetal e aumento da incidência de anomalias cardiovasculares, renais e esqueléticas (anomalias do septo ventricular, arco aórtico e da artéria subclávia, dilatação renal pélvica, 14^a costela e ossificação retardada). Nessa dose, a exposição sistêmica ao cilostazol livre em ratas não prenhas foi cerca de cinco vezes a exposição humana na dose máxima recomendada. Incidência aumentada de defeitos do septo ventricular e ossificação retardada foram também observadas com doses de 150 mg/kg/d (cinco vezes a dose máxima recomendada em humanos com base na exposição sistêmica). Em estudo de toxicidade em coelhos, incidência aumentada de retardo da ossificação do esterno foi observada em doses tão baixas quanto 150 mg/kg/d. Em coelhas não prenhas que receberam 150 mg/kg/d, a exposição ao cilostazol livre foi consideravelmente mais baixa do que a observada nos humanos na dose máxima recomendada e a exposição ao 3,4-deidro-cilostazol foi escassamente detectável. Quando o cilostazol foi administrado em ratos durante o final da gravidez e lactação, foi observada incidência aumentada de natimortos e redução de peso da prole nas doses de 150 mg/kg/d (cinco vezes a dose máxima recomendada em humanos com base na exposição sistêmica). Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Lactação: em experimentos animais (ratos), foi relatada a transferência do cilostazol para o leite. Por causa do risco potencial aos lactentes, deve ser avaliada a interrupção da amamentação ou a descontinuação do cilostazol.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do cilostazol para uso em crianças.

Uso em idosos: conforme estudo clínico realizado com total de 2.274 indivíduos, nos quais 56% estavam na faixa etária acima de 65 anos, enquanto 16% tinham mais de 75 anos, não foram observadas diferenças com relação à eficácia e à segurança entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica reportada não identificou diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens, porém maior sensibilidade em alguns indivíduos idosos não pode ser descartada. Estudos farmacocinéticos não revelaram nenhum efeito relacionado à idade quanto à absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do cilostazol e seus metabólitos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

CEBRALAT[®] é extensivamente metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Deve-se ter cautela na coadministração com inibidores da CYP3A4, tais como cetoconazol, eritromicina ou inibidores da CYP2C19, tais como omeprazol. O diltiazem aumenta a concentração plasmática do cilostazol e metabólitos. Entretanto, o cilostazol parece não causar aumento dos níveis plasmáticos de fármacos metabolizados pelo CYP3A4. Com anticoagulantes, antiagregantes plaquetários, agentes trombolíticos e prostaglandina E1, pode ocorrer aumento de tendência hemorrágica.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas mais comuns foram: cefaleia (27% e 34% para 100 mg/d e 200 mg/d, respectivamente, e 14% para placebo); diarreia e fezes anormais (12% e 15% para 100 mg/d e 200 mg/d, respectivamente, e 4% para placebo); dor abdominal (4% e 5% para 100 mg/d e 200 mg/d, respectivamente, e 3% para placebo); palpitações (5% e 10% para 100 mg/d e 200 mg/d, respectivamente, e 1% para placebo); e tontura (9% e 10% para 100 mg/d e 200 mg/d, respectivamente, e 6% para placebo).

Reações adversas			
Sistema corpóreo	Frequência		Relatos pós-comercialização ³
	Mais frequentes	Menos frequentes (< 2%)	
Gerais	Dor abdominal, dor nas costas, cefaleia, infecção	Calafrios, edema de face ou língua, febre, edema generalizado, mal-estar, rigidez do pescoço, dor pélvica, hemorragia retroperitoneal Fibrilação atrial, flutter atrial, infarto cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, arritmia nodal	Dor, dor no peito, ondas de calor
Cardiovascular	Palpitação, taquicardia	hipotensão, hipotensão postural, hemorragia, taquicardia supraventricular, síncope, varizes, vasodilatação, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular	"Torsade de pointes" e prolongamento do intervalo QTc ¹ ; trombose subaguda ²

Digestivo	Fezes anormais, diarreia, dispepsia, flatulência, náusea	Anorexia, colelitíase, colite, úlcera duodenal, duodenite, hemorragia esofagiana, esofagite, GGT aumentada, gastrite, gastroenterite, hemorragia gengival hematemese, melena, úlcera péptica, abscesso periodontal, hemorragia retal, úlcera gástrica, glossite Diabetes mellitus	Hemorragia gastrointestinal
Endócrino			
Hepático			Disfunção hepática, anormalidades nos testes funcionais, icterícia
Hematológico e linfático		Anemia, equimose, anemia ferropriva, policitemia, púrpura	Agranulocitose, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, tendências hemorrágicas
Metabólico e nutricional	Edema periférico	Creatinina aumentada, gota, hiperlipidemia, hiperuricemia	
Musculoesquelético	Mialgia	Artralgia, dor óssea, bursite	
Nervoso	Tontura, vertigem	Ansiedade, insônia, neuralgia	Hemorragia intracraniana, acidente cerebrovascular
Respiratório	Tosse aumentada, faringite, rinite	Asma, epistaxe, hemoptise, pneumonia, sinusite	Hemorragia pulmonar, pneumonia intersticial
Pele e anexos		Pele seca, furunculose, hipertrofia cutânea, urticária	Hemorragia subcutânea, prurido, erupções cutâneas incluindo síndrome de Stevens-Johnson, erupção farmacocutânea, dermatite medicamentosa
Sentidos		Ambliopia, cegueira, conjuntivite, diplopia, dor de ouvido, hemorragia ocular, hemorragia retiniana, tinnitus	
Urogenital		Albuminúria, cistite, urgência urinária, hemorragia vaginal, vaginite	
Outros			Danos, complicações de procedimento e envenenamento ³ Investigações ⁴

1. "Torsade de pointes" e prolongamento do intervalo QTc ocorreram em pacientes com distúrbios cardíacos, como bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca e bradiarritmia, quando tratados com cilostazol. O cilostazol foi utilizado em indicação não aprovada devido à sua ação cronotrópica positiva.
2. Os casos de trombose subaguda ocorreram em pacientes tratados com ácido acetilsalicílico e uso de indicação não aprovada do cilostazol para prevenção de complicação trombótica após *stent* coronário.
3. Foram descritos hematoma extradural e subdural.
4. Aumento da glicose sanguínea, aumento do ácido úrico sanguíneo, redução na contagem de plaquetas, redução na contagem das células brancas, aumento da ureia sanguínea.

SUPERDOSE

Os dados sobre superdosagem do cilostazol em humanos são limitados.

Os sinais e sintomas de sobredose aguda podem ser antecipados pelos seguintes efeitos farmacológicos: cefaleia severa, diarreia, hipotensão, taquicardia e possivelmente arritmias cardíacas. O paciente deve ser cuidadosamente observado e, se necessário, receber tratamento de suporte. A DL₅₀ oral em cães é maior do que 2,0 g/kg e em ratos é maior do que 5,0 g/kg. Devido à alta taxa de ligação às proteínas é improvável que o cilostazol possa ser removido por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

ARMAZENAGEM

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa (cartucho).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS nº 1.0033.0101

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 - São Paulo - SP

CNPJ 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 Embu - SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

CEBRA_8_731268/1