

# Vasogard®

## cilostazol

### 50 mg e 100 mg

#### Comprimidos

USO ORAL  
USO ADULTO

#### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos com 50 e 100 mg. Embalagem com 30 e 60 unidades.

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 50 mg contém:  
cilostazol ..... 50 mg  
excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(celulose microcristalina, amido de milho, povidona, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio).

Cada comprimido de 100 mg contém:  
cilostazol ..... 100 mg  
excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(celulose microcristalina, amido de milho, povidona, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio).

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** VASOGARD® (cilostazol) é um medicamento que trata problemas circulatorios onde há um menor fluxo sanguíneo nas pernas, permitindo caminhar uma distância maior, com alívio da dor ou mesmo sem dor.

**Cuidados de armazenamento:** Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

**Prazo de validade:** Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, VASOGARD® (cilostazol) apresenta prazo de validade de 24 meses. Não utilize o medicamento após o vencimento do prazo de validade.

**NÃO DEVEM SER UTILIZADOS PRODUTOS FORA DO PRAZO DE VALIDADE, POIS PODEM TRAZER PREJUÍZO À SAÚDE.**

**Gravidez e lactação:** VASOGARD® (cilostazol) é contra-indicado durante a gravidez e lactação. Informe seu médico da ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o término. Informe seu médico se estiver amamentando.

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

**Cuidados de administração:** O medicamento deve ser ingerido, no mínimo, meia hora antes ou duas horas após as refeições, de acordo com a posologia prescrita pelo médico.

**SIG A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.**

**Interrupção do tratamento:** Estudos mostraram que o uso de VASOGARD® (cilostazol) pode ser interrompido ou diminuído a qualquer momento, sem a ocorrência de nenhuma consequência para o paciente.

**NÃO INTERROMPER O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.**

**Reações adversas:** As reações adversas mais comuns com o uso de VASOGARD® (cilostazol) foram cefaleia, diarréia e palpitações.

**INFORME AO SEU MÉDICO SOBRE O APARECIMENTO DE REAÇÕES DESAGRADÁVEIS.**

**TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

**Contra-indicações e precauções:** VASOGARD® (cilostazol) é contra-indicado para pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva de qualquer intensidade.

É contra-indicado em pacientes com suspeita de hipersensibilidade ao cilostazol ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Os pacientes devem ser advertidos quanto a um possível risco cardiovascular com o uso da medicação a longo prazo ou em pacientes portadores de doenças cardíacas graves, como descrito no item "Precauções".

Cuidados devem ser tomados quando cilostazol é co-administrado com inibidores da CYP3A4, como cetoconazol, eritromicina, omeprazol e diltiazem.

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS E FARMACOLÓGICAS

**Descrição**  
O cilostazol é um derivado da quinolinona que inibe a fosfodiesterase celular (mais específica para a fosfodiesterase III). Sua fórmula empírica é  $C_{14}H_{17}N_3O_2$  e seu peso molecular é 369,47. O cilostazol é 6-[4-(1-ciclohexil-1-H-tetrazol-5-il)butoxil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona.

O cilostazol é um pó ou cristal branco, cristalino, levemente solúvel em metanol e etanol e praticamente insolúvel em água.

#### Mecanismo de ação

VASOGARD® (cilostazol) é um derivado da quinoli-

nona, inibidor da fosfodiesterase tipo III. Cilostazol e vários de seus metabólitos ativos inibem a atividade da fosfodiesterase III e suprimem a degradação do AMPc, com conseqüente aumento do AMPc nos vasos sanguíneos e plaquetas, levando a uma inibição da agregação plaquetária e vasodilatação, respectivamente.

VASOGARD® (cilostazol) inibe reversivelmente a agregação plaquetária induzida por uma série de estímulos como trombina, ADP, colágeno, ácido araquidônico, epinefrina e stress de cisalhamento (shear stress).

Os efeitos nos lípidos circulantes do plasma foram examinados em pacientes em terapia com cilostazol. Após 12 semanas, quando comparado ao placebo, cilostazol 100 mg, 2 vezes ao dia, produziu uma redução de 29,3 mg/dL nos triglicérides (15%) e um aumento no HDL-colesterol de 4,0 mg/dL ( $\approx 10\%$ ).

#### FARMACOCINÉTICA

O cilostazol é absorvido após administração oral. Sua biodisponibilidade absoluta não é conhecida. É extensivamente metabolizado pelo citocromo P450, principalmente 3A4, e seus metabólitos são excretados pela urina. Dois metabólitos são ativos, sendo que um deles (inibição da PDE III) parece ser responsável por, no mínimo, 50% da atividade farmacológica após administração do cilostazol. A farmacocinética é aproximadamente proporcional à dose. O cilostazol e seus metabólitos ativos apresentam meia-vida de eliminação de aproximadamente 11 a 13 horas e se acumulam cerca de duas vezes mais após administração crônica. O estado de equilíbrio (steady state) ocorre em poucos dias. A farmacocinética do cilostazol e dos seus metabólitos ativos se mostrou similar em voluntários saudáveis e em pacientes com claudicação intermitente. A inibição da agregação plaquetária é observada em 3 a 6 horas, com duração do efeito por 12 horas e completa recuperação após 48 horas.

**Distribuição:** O cilostazol se liga às proteínas plasmáticas em 95 a 98%, principalmente à albumina. A percentagem média de ligação do 3,4-dihidro-cilostazol é de 97,4% e a do 4-trans-hidro-cilostazol é de 66%. A disfunção hepática discreta não afeta a ligação protéica. A fração livre de cilostazol foi 27% maior em pacientes portadores de insuficiência renal, quando comparada a voluntários saudáveis. O deslocamento de cilostazol das proteínas plasmáticas pela eritromicina, quinidina, varfarina e omeprazol não foi clinicamente significativa.

**Eliminação:** O cilostazol apresenta eliminação predominantemente via metabolização e subsequente excreção urinária dos metabólitos. Baseados em estudos *in vitro*, as isoenzimas primariamente envolvidas no metabolismo do cilostazol são a CYP3A4 e, em menor extensão, a CYP2C19. A enzima responsável pela metabolização do principal metabólito ativo (3,4-dihidro-cilostazol) é desconhecida. Após a administração oral de 100 mg de cilostazol, foi detectado no plasma sanguíneo 56% de cilostazol, 15% de 3,4-dihidro-cilostazol (4 a 7 vezes tão ativo quanto cilostazol) e 4% de 4-trans-hidro-cilostazol (1/5 da atividade do cilostazol). A via primária de eliminação é a urinária (74%) e o restante é eliminado através das fezes (20%). Nenhuma quantidade mensurável de cilostazol inalterado foi excretada na urina e menos de 2% da dose foi excretada como 4-trans-hidroxi-cilostazol. O restante foi excretado como outros metabólitos, onde nenhum deles excedeu 5%. Não houve nenhuma evidência da indução de microenzimas hepáticas.

**Efeitos cardiovasculares:** O cilostazol atua tanto no leito vascular quanto na função cardiovascular, produzindo uma dilatação não-homogênea dos leitos vasculares. Há uma maior dilatação no leito femoral quando comparada com as artérias vertebral, carótida e mesentéricas. A artéria renal não foi responsiva aos efeitos de cilostazol. Em humanos, a frequência cardíaca aumentou, de forma dose-dependente, em uma média de 5,1 e 7,4 batimentos por minuto em pacientes tratados com 50 e 100 mg, 2 vezes ao dia, respectivamente. Em 264 pacientes avaliados através de Holter houve, numericamente, um aumento das extra-sístoles ventriculares e episódios de taquicardia ventricular não-sustentada nos pacientes tratados com cilostazol, quando comparados com placebo. Estes aumentos não foram relacionados à dose.

#### INDICAÇÕES

VASOGARD® (cilostazol) é indicado para o tratamento da doença vascular periférica, para redução do sintoma da claudicação intermitente e na prevenção de recorrência de acidente vascular cerebral.

#### CONTRA-INDICAÇÕES

VASOGARD® (cilostazol) e muitos de seus metabólitos são inibidores da fosfodiesterase III. Vários fármacos que apresentam esse efeito farmacológico podem causar redução da sobrevida, quando comparados ao placebo, em pacientes com insuficiência cardíaca classe III-IV.

**VASOGARD® (cilostazol) é contra-indicado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de qualquer intensidade.** VASOGARD® (cilostazol) é contra-indicado em pacientes com suspeita ou hipersensibilidade conhecida a um dos componentes da fórmula.

#### GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

**Categoria de risco na gravidez: C (FDA).** Em estudos realizados para a determinação da toxicidade do fármaco desenvolvidos em ratas, a administração oral de 1000 mg de cilostazol/kg/dia mostrou um decréscimo no

peso e um aumento na incidência de anomalias cardiovasculares, renais e esqueléticas no feto (anomalias no septo ventricular, arco aórtico e artéria subclávia, dilatação da pelve renal, 14ª costela e retardo na ossificação). Nessa dose, a exposição sistêmica de ratas não-prenhas ao cilostazol não ligado às proteínas foi cerca de 5 vezes a exposição de humanos submetidos à dose humana máxima recomendada (DHMR). Quando administrada uma dose de 150 mg/kg/dia (exposição sistêmica a 5 vezes a DHMR) a fêmeas de camundongos no período final de gestação ou no período de amamentação, observou-se um aumento na incidência de natimortos e um decréscimo no peso dos recém-nascidos.

Não há nenhum estudo bem controlado em mulheres grávidas.

A passagem de cilostazol para o leite materno foi observada em animais (camundongos). A decisão pela interrupção do tratamento com cilostazol ou da interrupção do aleitamento deve ser feita em decorrência do risco potencial de dano ao lactente.

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

#### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

**VASOGARD® (cilostazol) é contra-indicado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de qualquer intensidade.**

Em pacientes com insuficiência cardíaca, os efeitos a longo prazo de cilostazol são desconhecidos. Pacientes que receberam cilostazol durante 3 a 6 meses em estudos controlados com placebo se mantiveram estáveis (não houve infarto do miocárdio, nem acidentes vasculares cerebrais, angina ou outros sinais de progressão da doença) e somente 19 pacientes morreram (0,7% no grupo placebo e 0,8% no grupo do cilostazol). O risco relativo de morte calculado foi de 1,2 com um amplo limite de confiança de 95% (0,5-3,1). Não existem dados de risco a longo prazo em pacientes portadores de doenças cardíacas graves.

Os efeitos benéficos de cilostazol na sintomatologia de claudicação intermitente podem não ocorrer imediatamente. Embora os pacientes possam sentir uma melhora após 2-4 semanas do início da terapia, o tratamento por mais de 12 semanas pode ser necessário antes que uma melhora no quadro clínico seja evidenciada.

**A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do medicamento.**

#### Carcinogênese, mutagênese, infertilidade

A administração de cilostazol a ratos machos e fêmeas e camundongos por mais de 104 semanas com doses maiores que 500 mg/kg/dia em ratos e 1000 mg/kg/dia em camundongos não revelaram nenhuma evidência de potencial carcinogênico. As doses máximas administradas nos estudos com ratos e camundongos foram, em termos de exposição sistêmica, menores do que a exposição humana com a DMRH do fármaco. Cilostazol apresentou-se negativo no teste de mutação gênica bacteriana. DNA bacteriano, mutação gênica da célula mamária e em ensaios de aberração cromossômica da medula óssea em ratos (*in vivo*). Entretanto, foi associado a um significativo aumento nas aberrações cromossômicas em células de ovário de *Hamster chinesis (in vitro)*. O cilostazol não afetou a fertilidade e a performance de ratos machos e fêmeas, mesmo em doses tão altas como 1000 mg/kg/dia. Nessa dose, a exposição sistêmica (AUCs) ao cilostazol livre foi cerca de 1,5 vez menor nos machos e cerca de 5 vezes menor nas fêmeas do que a exposição humana com a DMRH.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

VASOGARD® (cilostazol) pode ter interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas com outros inibidores da função plaquetária devido ao efeito de outros fármacos no metabolismo do CYP3A4 ou CYP2C19. Cilostazol não parece inibir o CYP3A4.

**Aspirina:** A curto prazo ( $\leq 4$  dias), a co-administração de aspirina com cilostazol mostrou um aumento de 23-35% na inibição induzida do ADP na agregação plaquetária *ex vivo*, comparada à aspirina isoladamente. Não houve impacto clínico significativo no Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TPPA) ou no Tempo de Sangramento (TS) quando comparados à aspirina isoladamente. Não houve efeito aditivo ou sinérgico na agregação plaquetária induzida pelo ácido ara-

FORMATO: 150 x 280 mm  
COR: Black  
CODIGO: 2050601

ALIZAÇÃO: ABERTA  
MODELO DE BULA: 2vsgco3  
SUBSTITUI O CÓDIGO: 6004 (2050600)



quidônico. Os efeitos da co-administração a longo prazo na população em geral não são conhecidos. Em oito estudos clínicos randomizados, placebo-controlados, duplo-cegos, a aspirina foi co-administrada com cilostazol a 201 pacientes. A dose mais frequente e a duração média da terapia com aspirina foram de 75-81 mg diariamente por 137 dias (107 pacientes) e 325 mg diariamente por 54 dias (85 pacientes). Não houve aumento aparente na incidência de eventos adversos relacionados a hemorragias em pacientes que receberam cilostazol e aspirina em comparação a pacientes que receberam placebo e dose equivalente de aspirina.

**Clopidogrel:** Não existem dados com respeito à eficácia ou segurança do uso concomitante de cilostazol e clopidogrel.

**Varfarina:** As isoenzimas do citocromo P-450 envolvidas no metabolismo da varfarina-R são CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C19 e no metabolismo da varfarina-S, a isoenzima CYP2C9. O cilostazol não inibiu nem o metabolismo e nem o efeito farmacológico (TP, TTPA, TS ou agregação plaquetária) da varfarina-R ou -S após a administração de uma única dose de 25 mg de varfarina. O efeito da co-administração de múltiplas doses de varfarina e cilostazol na farmacocinética e na farmacodinâmica de ambos os fármacos ainda não é conhecido.

**Omeprazol:** A co-administração de omeprazol não afetou significativamente o metabolismo do cilostazol, mas a exposição sistêmica ao 3,4-didro-cilostazol aumentou em 69%, provavelmente como resultado da potente inibição da CYP2C19 pelo omeprazol.

**Eritromicina e outros antibióticos macrolídeos:** A eritromicina é um inibidor moderadamente forte da CYP3A4. A co-administração de 500 mg de eritromicina a cada 8 horas com uma dose única de 100 mg de cilostazol aumenta a  $C_{max}$  do cilostazol em 47% e a área sobre a curva (AUC) em 73%. A inibição do metabolismo do cilostazol pela eritromicina aumenta a AUC do 4'-trans-hidroxi-cilostazol em 141%. Outros antibióticos macrolídeos devem apresentar efeito similar ao da eritromicina.

**Diltiazem:** O diltiazem é um inibidor moderado da CYP3A4 e tem demonstrado aumentar a concentração plasmática do cilostazol em aproximadamente 53%. Pode haver um risco aumentado de eventos adversos com o cilostazol.

**Quinidina:** A administração concomitante de quinidina com uma dose única de 100 mg de cilostazol não alterou a farmacocinética do mesmo.

**Inibidores potentes da CYP3A4:** Inibidores potentes da CYP3A4, como o cetoconazol, o itraconazol, o fluconazol, o miconazol, a fluvoxamina, a fluoxetina, a nefazodona e a sertralina, não foram estudados em combinação com o cilostazol, mas é esperado que causem um maior aumento nos níveis plasmáticos de cilostazol e de seus metabólitos que o observado com a eritromicina.

**Lovastatina:** A co-administração de uma única dose de 80 mg de lovastatina com cilostazol não resultou em aumento clinicamente significante na concentração plasmática da lovastatina e de seus metabólitos hidroxiácidos.

#### REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas foram avaliadas através de 8 estudos clínicos controlados com placebo envolvendo 2274 pacientes, onde foram administradas doses de 50 ou 100 mg (2 vezes ao dia) de cilostazol (1301 pacientes) ou placebo (973 pacientes) com duração média de tratamento de 127 dias com cilostazol e 134 dias com placebo. O único evento adverso que resultou na descontinuação da terapia ( $\geq 3\%$  dos pacientes) com cilostazol foi cefaléia, que ocorreu em uma incidência de 1,3%, 3,5% e 0,3% em pacientes tratados com cilostazol 100 mg/dia, 200 mg/dia e placebo, respectivamente. Outras causas de descontinuação da terapia foi diarreia e palpitações, ambos ocorrendo em uma incidência de 1,1% no grupo dos pacientes que receberam cilostazol (todas as doses) e de 0,1% no grupo dos pacientes que receberam placebo. Os eventos adversos mais comumente relatados e que ocorreram com uma incidência  $\geq 2\%$  estão listados na tabela.

**Eventos adversos menos frequentes (< 2%):**

**Geral:** edema facial, calafrios, febre, edema generalizado, rigidez de nuca, dor pélvica, hemorragia retroperitoneal.

Evento adverso	cilostazol 50 mg 2x ao dia (n = 503)	cilostazol 100 mg 2x ao dia (n = 996)	placebo (n = 973)
Dor abdominal	4	5	3
Dor nas costas	6	7	6
Cefaléia	27	34	14
Infecção	14	10	8
Palpitações	5	10	1
Taquicardia	4	4	1
Fezes anormais	12	15	4
Diarreia	12	19	7
Dispepsia	6	6	4
Flatulência	2	3	2
Náusea	6	7	6
Edema periférico	9	7	4
Mialgia	2	3	2
Tontura	9	10	6
Vertigem	3	1	1
Aumento de tosse	3	4	3
Faringite	7	10	7
Rinite	12	7	5

**Cardiovascular:** fibrilação e flutter atriais, infarto e isquemia cerebral, insuficiência cardíaca, hemorragia, hipotensão, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, arritmia nodal, hipotensão postural, taquicardia supraventricular, síncope, varizes, extra-sístoles ventriculares e taquicardia ventricular.

**Digestivo:** anorexia, coletíase, colite, úlcera duodenal, hemorragia esofágica, esofagite, aumento das transaminases, gastrite, gastroenterite, melena, hematêmese.

**Endócrino:** diabetes mellitus.

**Hematológico e linfático:** anemia, equimose, anemia ferropriva, policitemia, púrpura.

**Metabólico e nutricional:** aumento de creatinina, gota, dislipidemia, hiperuricemia.

**Músculo-esquelético:** artralgia, dor óssea, bursite.

**Sistema nervoso:** ansiedade, insônia, neuralgia.

**Pele:** pele seca, furunculose, urticária.

**Sensório:** ambliopia, cegueira, conjuntivite, diplopia, dor no ouvido, hemorragia ocular e retiniana.

**Urogenital:** albuminúria, cistite, aumento da frequência urinária, hemorragia vaginal, vaginite.

**Toxicidade cardiovascular:** As administrações orais repetidas de cilostazol a cães (30 ou mais mg/kg/dia por 52 semanas, 150 ou mais mg/kg/dia por 13 semanas e 450 mg/kg/dia por 2 semanas) produziram lesões cardiovasculares que incluíram hemorragia endocárdica, deposição de hemosiderina e fibrose no ventrículo esquerdo, hemorragia na parede atrial direita, hemorragia e necrose do músculo liso da parede da artéria coronariana, aumento na espessura intimal da artéria coronariana, além de arterite e periarterite coronariana. A dose mais baixa em que se observaram lesões cardiovasculares na 52ª semana do estudo está associada a uma exposição sistêmica ao cilostazol livre (AUC) menor que a encontrada com a administração da máxima dose recomendada em humanos (DMRH) de 100 mg, 2 vezes ao dia. Lesões similares foram relatadas em cães após receberem outros agentes inotrópicos positivos (incluindo os inibidores da fosfodiesterase III) e/ou agentes vasodilatadores. Nenhuma lesão cardiovascular foi observada em camundongos nos quais foram administradas doses de cilostazol maiores que 1500 mg/kg/dia em um intervalo variando entre 5 e 13 semanas. Nesta dose, a exposição sistêmica (AUCs) ao cilostazol livre foi cerca de 1,5 a 5 vezes (machos e fêmeas, respectivamente) a exposição em humanos na DMRH. Lesões cardiovasculares também não foram observadas após 52 semanas de administração de cilostazol em doses maiores do que 150 mg/kg/dia. Nesta dose, a exposição sistêmica (AUCs) ao cilostazol livre foi de cerca de 0,5 a 5

vezes (macho e fêmea, respectivamente) a exposição em humanos pela DMRH. Nas fêmeas, a AUC do cilostazol foi similar a 150 e 1500 mg/kg/dia. Lesões cardiovasculares também não foram observadas em macacos após administração oral de cilostazol por 13 semanas em doses maiores do que 1800 mg/kg/dia. Enquanto essa dose de cilostazol produziu efeitos farmacológicos em macacos, os níveis plasmáticos de cilostazol foram menores do que os encontrados em humanos para os quais foi dada a DMRH e do que os encontrados em cães para os quais foram administradas doses associadas à ocorrência de lesões cardiovasculares.

#### POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A dose recomendada de VASOGARD® (cilostazol) é de 100 mg, 2 vezes ao dia, ingeridos, no mínimo, meia hora antes ou duas horas após as refeições. A dose de 50 mg, 2 vezes ao dia, deve ser considerada durante a co-administração de alguns inibidores da CYP3A4, como o cetoconazol, o itraconazol, a eritromicina e o diltiazem, e durante a co-administração com alguns inibidores da CYP2C19, como o omeprazol.

Os pacientes podem começar a sentir os efeitos benéficos de VASOGARD® (cilostazol) em um curto período de tempo de 2-4 semanas após o início do tratamento, entretanto, o uso de VASOGARD® (cilostazol) por mais de 12 semanas pode ser necessário antes que os efeitos benéficos do fármaco sejam evidenciados.

**Uso em pacientes pediátricos:** A segurança e a eficácia do VASOGARD® (cilostazol) em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

**Uso em idosos:** De um número total de pacientes (n = 2274) dos estudos clínicos realizados com VASOGARD® (cilostazol), 56% tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto 16% tinham 75 anos ou mais. De maneira geral, nenhuma diferença foi observada em termos de segurança ou eficácia entre esses pacientes e outros mais jovens; entretanto, uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais idosos não pode ser desprezada. Estudos farmacocinéticos não demonstraram nenhum efeito relacionado à idade na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de VASOGARD® (cilostazol) e de seus metabólitos.

**Disfunção hepática:** A farmacocinética de VASOGARD® (cilostazol) e de seus metabólitos foi similar em pacientes com disfunção hepática leve, quando comparada a voluntários saudáveis. Pacientes com disfunção hepática moderada ou grave não foram estudados.

**Disfunção renal:** A atividade farmacológica total de VASOGARD® (cilostazol) e seus metabólitos foram similares em pacientes com disfunção renal leve e moderada e em voluntários saudáveis. A insuficiência renal grave aumentou os níveis plasmáticos de cilostazol e de seus metabólitos, além de alterar as ligações dos mesmos às proteínas plasmáticas. A atividade farmacológica esperada, entretanto, mostrou-se pouco alterada com base na concentração plasmática e na potência relativa de inibição da PDE III. Pacientes submetidos à diálise não foram estudados, mas é pouco provável que o cilostazol e seus metabólitos possam ser eficientemente removidos por diálise, devido à alta ligação proteica (95 a 98%).

#### SUPERDOSE

Informação sobre a toxicidade aguda do cilostazol em humanos é limitada. Os sinais e sintomas decorrentes de uma intoxicação aguda por cilostazol podem ser identificados como sendo os mesmos causados pelos efeitos farmacológicos do fármaco, ocorrendo com maior intensidade: cefaléia intensa, diarreia, hipotensão, taquicardia e possibilidade de arritmias cardíacas. O paciente deve ser cuidadosamente observado e tratado. Uma vez que o cilostazol se liga intensamente às proteínas plasmáticas, é improvável que o mesmo seja eficientemente removido por hemodiálise ou diálise peritoneal. A DL50 oral do cilostazol é  $> 5,0$  g/kg em camundongos e ratos e  $> 2,0$  g/kg em cães.

#### PACIENTES IDOSOS

De maneira geral, nenhuma diferença foi observada em termos de segurança ou eficácia entre esses pacientes e outros mais jovens; entretanto, uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais idosos não pode ser desprezada. Estudos farmacocinéticos não demonstraram nenhum efeito relacionado à idade na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de VASOGARD® (cilostazol) e de seus metabólitos.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.1213.0307

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimaraes - CRF-SP nº 12.449

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.



Cuidados pela vida

BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

Biosintética Assistance: 0800-0151036

www.biosintetica.com.br

Código: 2050601  
Laetus nº 286

