

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **CEBRALAT**

cilostazol  
comprimidos  
50 mg e 100 mg

---

#### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

---

### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

Comprimidos contendo 50 mg ou 100 mg de cilostazol. Embalagens com 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 coloidal 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 coloidal e corante azul indigotina).

---

## II - 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 este período poderá ser de até 3 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.

### **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Contra-indicações**

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 está amamentando.

Avise seu médico se você apresenta alguma doença no coração, fígado, rins ou problemas hemorrágicos.

Se não ocorrer melhora de seus sintomas ou se eles piorarem, avise 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 utiliza 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.

## **GRUPOS DE RISCO**

### **Gravidez e lactação**

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Informar ao médico se estiver grávida ou engravidar durante o tratamento.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**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 destas condições.

**Este medicamento não tem restrição com relação à faixa etária.**

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

## **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 1½ h antes ou 2 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 2-4 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 médicas e consultá-lo em caso de dúvida.

### **Esquecimento de dose**

Se você perdeu ou esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que possível. Se estiver perto do horário da próxima dose, despreze a dose esquecida e tome apenas a dose habitual. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

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

**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:**

- Diarréia, náusea, vômitos ou dor de estômago;
- Cãibra 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 DESTE MEDICAMENTO?**

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

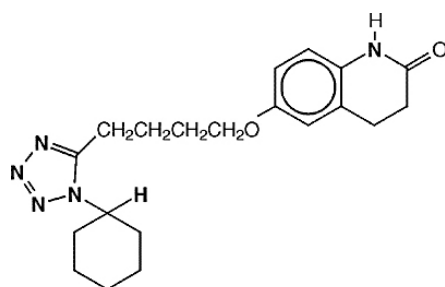
---

**III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**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  $C_{20}H_{27}N_5O_2$  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 0,1N e hidróxido de sódio.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O mecanismo de ação do cilostazol se dá pela inibição da ação da fosfodiesterase III e supressão da degradação do 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, ADP, colágeno, ácido aracdônico, epinefrina, estresse de cisalhamento. Os efeitos nos lipídios circulantes foram analisados nos pacientes que tomaram o cilostazol. Após 12 semanas, em comparação ao placebo, o cilostazol produziu uma redução nos triglicérides de 29,3 mg/dL (15%) e um aumento de 4,0 mg/dL do HDL-colesterol (cerca de 10%), após uma dose oral diária de 200 mg de cilostazol.

### **FARMACODINÂMICA**

O cilostazol afeta tanto a estrutura como a função cardiovascular. Produz uma 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 responsáveis 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 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 2 vezes ao dia, respectivamente. Em 264 pacientes avaliados com monitorização por Holter, numericamente mais pacientes tratados com cilostazol tiveram aumento nas extra-sístoles 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  $C_{máx}$  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 um 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 cerca de 11 a 13 horas.

O cilostazol e seus metabólitos ativos se acumulam cerca de 2 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 97,4% e para o 4'-trans-hidroxi-cilostazol é 66%. Uma insuficiência hepática leve não altera a ligação protéica. 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 metabólicos, 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 foram excretadas 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 uma 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 ocorre aumento dos níveis metabólicos e alteração da ligação protéica 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 duplo-cego (placebo controlados) demonstraram que CEBRALAT aumenta a distância caminhada sem dor em pacientes com claudicação intermitente estável em cerca de 3 a 4 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, duplo-cegos, com 12-24 semanas de duração, utilizando dosagens de 100 mg/diários/via oral (n=303); 200 mg/diários/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 ou 100 mg, 2 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 sobrevirem (distância máxima caminhada). O efeito do cilostazol na distância caminhada foi observado já no primeiro ponto de observação da terapia de 2 a 4 semanas.

Por meio de oito ensaios clínicos, a taxa de aumento da distância máxima caminhada nos pacientes tratados com cilostazol 100 mg, 2 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 acidente vascular cerebral.

## **CONTRA - INDICAÇÕES**

CEBRALAT é contra-indicado 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 1½ hora antes ou duas horas após o café da manhã ou jantar.

## **POSOLOGIA**

A dosagem recomendada é de 50 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 co-administração com inibidores do CYP3A4 como o cetoconazol, itraconazol, eritromicina e diltiazem e com inibidores do CYP2C19 como o omeprazol.

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

As conseqüências 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 6 meses mostraram que, neste período, os pacientes permaneceram relativamente estáveis. O risco relativo calculado de morte de 1,2 apresentou um limite de confiança de 95% (0,5 a 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 nestes pacientes.

Pacientes com insuficiência renal com *clearance* de creatinina menor 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 protéica.

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

### **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/dia em ratos e 1000 mg/Kg/dia em camundongos não revelou nenhuma evidência de potencial carcinogênico. As doses máximas administradas tanto nos estudos com ratos como com camundongos foram, com base na exposição sistêmica básica, menores 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, ensaios *in vivo* de anomalia cromossômica em células de medula óssea de ratos. Mas foi associado ao aumento significativo de anomalias cromossômicas em ensaios *in vitro* com células ovarianas de hamsters chineses.

O cilostazol não afetou a fertilidade ou desempenho de acasalamento dos ratos machos e fêmeas em doses maiores como 1000 mg/Kg/dia. Nesta dose, as exposições sistêmicas (ASCs) do cilostazol livre foram menores que 1,5 vezes em machos, e cerca de 5 vezes em fêmeas, da exposição à dose máxima humana recomendada.

### **Gravidez e lactação**

Categoria de risco na gravidez: **C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

Num estudo de desenvolvimento de toxicidade em ratos, a dose oral de 1000 mg de cilostazol/Kg/dia foi associada à redução do peso fetal aumento da incidência de anomalias cardiovasculares, renais e esqueléticas (anomalias do septo ventricular, arco aórtico e da artéria subclávia, dilatação renal pélvica, 14<sup>a</sup> costela, e ossificação retardada). Nesta dose, a exposição sistêmica ao cilostazol livre em ratas não prenhas foi cerca de 5 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/dia (5 vezes a dose máxima recomendada em humanos com base na exposição sistêmica). Em um estudo de toxicidade em coelhos, uma incidência aumentada de retardo da ossificação do esterno foi observada em doses tão baixas quanto 150 mg/Kg/dia. Em coelhas não prenhas que receberam 150 mg/Kg/dia, 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 a 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/dia (5 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.

### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

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

**Pacientes Idosos:** conforme estudo clínico realizado com um total de 2274 indivíduos, nos quais 56% estavam na faixa etária acima de 65 anos, enquanto que 16% tinham mais de 75 anos, não foram observadas diferenças com relação à eficácia e segurança entre

esses indivíduos e indivíduos mais jovens, e outra experiência clínica reportada não identificou diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens, porém, uma 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 P 450. Deve-se ter cautela na co-administração com inibidores da CYP3A4, tais como o cetoconazol, eritromicina ou inibidores da CYP2C19, tais como o 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

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

Reações adversas			
Sistema corpóreo	Frequência		Relatos pós-comercialização <sup>3</sup>
	Mais Frequentes	Menos Frequentes (<2%)	
<i>Gerais</i>	Dor abdominal, dor nas costas, cefaléia, infecção.	Calafrios, edema de face ou língua, febre, edema generalizado, mal-estar, rigidez do pescoço, dor pélvica, hemorragia retroperitoneal.	Dor, dor no peito, ondas de calor.
<i>Cardiovascular</i>	Palpitação, taquicardia.	Fibrilação atrial, "flutter" atrial, infarto cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, arritmia nodal, hipotensão, hipotensão postural, hemorragia, taquicardia supraventricular, síncope, varizes, vasodilatação, extra-sístoles ventriculares, taquicardia ventricular.	"Torsades de Pointes" e prolongamento do intervalo QTc <sup>1</sup> ; trombose subaguda <sup>2</sup> .
<i>Digestivo</i>	Fezes anormais, diarreia, dispepsia, flatulência, náusea.	Anorexia, colestase, colite, úlcera duodenal, duodenite, hemorragia esofágica, esofagite, GGT aumentada, gastrite, gastroenterite, hemorragia gengival hematemese, melena, úlcera péptica, abscesso periodontal, hemorragia retal, úlcera gástrica, glossite.	Hemorragia gastrointestinal
<i>Endócrino</i>		Diabetes mellitus	
<i>Hepático</i>			Disfunção hepática, anormalidades nos testes funcionais, icterícia.
<i>Hematológico e linfático</i>		Anemia, equimose, anemia ferropriva, policitemia, púrpura.	Agranulocitose, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, tendências hemorrágicas.
<i>Metabólico e nutricional</i>	Edema periférico	Creatinina aumentada, gota, hiperlipidemia, hiperuricemia.	
<i>Músculo-esquelético</i>	Mialgia	Artralgia, dor óssea, bursite.	
<i>Nervoso</i>	Tontura, vertigem.	Ansiedade, insônia, neuralgia.	Hemorragia intracraniana, acidente cérebro-vascular.



<i>Respiratório</i>	Tosse aumentada, faringite, rinite.	Asma, epistaxe, hemoptise, pneumonia, sinusite.	Hemorragia pulmonar, pneumonia intersticial.
<i>Pele e anexos</i>		Pele seca, furunculose, hipertrofia cutânea, urticária.	Hemorragia subcutânea, prurido, erupções cutâneas incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, erupção fármaco-cutâneo, dermatite medicamentosa.
<i>Sentidos</i>		Ambliopia, cegueira, conjuntivite, diplopia, dor de ouvido, hemorragia ocular, hemorragia retiniana, tinitus.	
<i>Urogenital</i>		Albuminúria, cistite, urgência urinária, hemorragia vaginal, vaginite.	
<i>Outros</i>			Danos, complicações de procedimento e envenenamento <sup>3</sup> Investigações <sup>4</sup> .

<sup>1</sup>: "Torsades de Pointes" e prolongamento do intervalo QTc" ocorreram em pacientes com distúrbios cardíacos, como bloqueio átrio-ventricular, 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 sangüínea, aumento do ácido úrico sangüíneo, redução na contagem de plaquetas, redução na contagem das células brancas, aumento da uréia sangüínea.

## **SUPERDOSAGEM**

Os dados sobre superdosagem do cilostazol em humanos são limitados.

Os sinais e sintomas de uma sobredose aguda podem ser antecipados pelos seguintes efeitos farmacológicos: cefaléia severa, diarreia, hipotensão, taquicardia e possivelmente arritmias cardíacas. O paciente deve ser cuidadosamente observado e, se necessário, receber tratamento de suporte. A DL 50 oral em cães é maior que 2,0 g/kg e em ratos é maior 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.

## **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

MS nº. 1.0033.0101.

Farmacêutica Responsável: Cíntia Delphino de Andrade – CRF – SP nº. 25.125

# **LIBBS**

**LIBBS FARMACÊUTICA LTDA**

Rua Raul Pompéia, 1071 – São Paulo – SP

CEP 05025-011

CNPJ: 61.230.314/0001-75

**UNIDADE EMBU:** Rua Alberto Correia Francfort, 88  
Embu-SP CEP 06807-461  
CNPJ: 61.230.314/0005-07  
INDÚSTRIA BRASILEIRA  
[www.libbs.com.br](http://www.libbs.com.br)



Serviço de Atendimento LIBBS  
**08000-135044**  
[libbs@libbs.com.br](mailto:libbs@libbs.com.br)