

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Cilostal® 100 (cilostazol)
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 comprimidos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	MERCK, S.A., GUATEMALA, REPÚBLICA DE GUATEMALA.
Fabricante, país:	RICHAM INTERNACIONAL S.A., GUATEMALA, REPÚBLICA DE GUATEMALA.
Número de Registro Sanitario:	M-10-128-C04
Fecha de Inscripción:	9 de Agosto de 2010
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
Cilostazol	100,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones Terapéuticas:

Esta indicado en el tratamiento de los síntomas (dolor al caminar, úlceras, trastornos tróficos, parestesias, sensación de frío) de las alteraciones isquémicas de los miembros debidas a enfermedad arterial oclusiva crónica, como la claudicación intermitente. Prevención secundaria, luego de procedimientos de revascularización. Secuelas de infarto cerebral.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a su principio activo o alguno de los excipientes; insuficiencia cardíaca congestiva de cualquier clase o severidad, cuadros hemorrágicos, embarazo y lactancia.

Precauciones:

En pacientes sin insuficiencia cardíaca congestiva, no son conocidos los efectos de la administración a largo plazo de los inhibidores de la FDE3 (incluido el Cilostazol).

Solo existen informaciones parciales acerca de la eficacia o seguridad del uso concomitante de Cilostazol y Clopidogrel, una droga antiagregante plaquetaria, también indicada en la claudicación intermitente.

Ajustados al peso corporal, no fue significativamente diferente con respecto a la edad o al sexo, el clearance oral de Cilostazol o de sus metabolitos totales o de los no unidos a las proteínas, en pacientes con edades entre 50 y 80 años.

El Cilostazol no debería ser empleado en pacientes con moderada a severa insuficiencia hepática y en aquéllos que presenten un clearance de creatinina de ≤ 25 mL/min; en pacientes con predisposición conocida al sangrado o con antecedentes de taquicardia

ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal, estén o no adecuadamente tratados y en pacientes con prolongación de los intervalos QT.

También debe requerirse precaución cuando se prescribe Cilostazol en pacientes con ectopia auricular o ventricular y en pacientes con aleteo o fibrilación auricular.

Los pacientes que reciben Cilostazol deberán evitar la ingesta de jugo de toronja o pomelo. Los pacientes sometidos a diálisis no han sido estudiados, pero es improbable que el Cilostazol puede ser removido eficazmente por diálisis debido a su alta ligadura proteica (95% - 98%).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Los estudios farmacocinéticos sugieren que el acto de fumar disminuye la acción del Cilostazol en un 20 %.

Efectos indeseables:

Cilostazol a dosis de 100 a 200 mg diarios, es generalmente bien tolerado, observándose los siguientes efectos adversos: cefaleas, diarrea, deposiciones anormales, palpitaciones y taquicardia. Las cefaleas requieren la suspensión del tratamiento en aproximadamente el 1,3% de los pacientes que reciben 50 mg dos veces por día y aproximadamente en el 3,7% de aquéllos que reciben 100 mg, dos veces por día.

En los ensayos clínicos realizados hasta el presente, serios eventos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio, que se produjeron en el 1% de pacientes que recibieron Cilostazol, en el 0,8% de los que recibieron placebo y en el 1,1% de los tratados con Pentoxifilina; mientras que la incidencia de un trastorno cerebrovascular fue del 0,5 % de los pacientes tratados con Cilostazol o con placebo y del 1,1% de los que recibieron Pentoxifilina. Estas evaluaciones mostraron que la administración de Cilostazol no aumenta el riesgo de morbilidad y de mortalidad cardiovascular.

Además, en una vigilancia post-marketing realizada en Estados Unidos, que comprendió 70.430 pacientes-año de exposición al Cilostazol se reportaron 461 efectos adversos de los cuales 34 pueden ser considerados serios y consistieron en hipertensión, palpitaciones, taquicardia, leve hipotensión y aleteo y fibrilación auricular.

El perfil de seguridad de Cilostazol en dosis de 50 mg o 100 mg, dos veces por día, ofrece un aceptable relación riesgo/beneficio en pacientes con claudicación intermitente.

Posología y modo de administración:

La dosis usual recomendada es de 100 mg, dos veces por día. Se recomienda ingerir un comprimido de 100 mg, una hora antes o dos horas después del desayuno y el otro comprimido de 100 mg una hora antes o dos horas después de la cena. Puede considerarse el inicio del tratamiento con dosis menores (50 mg, dos veces por día), con la misma forma de administración anterior. Esta dosis podrá incrementarse a 100 mg, dos veces por día, durante el transcurso de 2 a 4 semanas de tratamiento. Tomando el Cilostazol con alimentos se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas máximas con lo que se pueden también, incrementar los efectos adversos.

Los pacientes de edad avanzada; los pacientes con leve enfermedad hepática o los pacientes con un clearance de creatinina de $> 25\text{ml/min}$ no requieren ajustes de la dosificación.

En casos necesarios, por ejemplo cuando se lo administre conjuntamente con ketoconazol, itraconazol, eritromicina, diltiazem, omeprazol se recomienda emplear una dosis de 50 mg, dos veces por día.

Los pacientes que reciben Cilostazol deberán evitar la ingesta de jugo de toronja o pomelo.

Los pacientes pueden responder rápidamente, dentro de las 2 a 4 semanas de iniciado el tratamiento, pero a menudo son necesarias hasta 12 semanas para obtener el efecto terapéutico deseado.

La reducción o la discontinuación del tratamiento, de acuerdo con las informaciones disponibles, pueden efectuarse sin un efecto rebote (por ejemplo, hiperagregabilidad plaquetaria).

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Teniendo en cuenta que el Cilostazol es ampliamente metabolizado por las isoenzimas citocromo P-450 deben tomarse precauciones cuando se administra conjuntamente con inhibidores de la CYP3A4, tales como el Ketoconazol y la Eritromicina o con inhibidores de la CYP2C19, tales como el Omeprazol o Lanzoprazol. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que el Omeprazol y la Eritromicina aumentan significativamente la concentración sanguínea del Cilostazol y / o sus principales metabolitos sistémicos. También se observaron mayores concentraciones plasmáticas de Cilostazol en pacientes tratados concomitantemente con Diltiazem, un inhibidor de la CYP3A4. Sin embargo, el Cilostazol no produce aumento de los niveles sanguíneos de las drogas metabolizadas por la CYP3A4, ya que no produce ningún efecto sobre la lovastatina, una droga con metabolismo muy sensible a la inhibición de la CYP3A4.

Concretamente, el Cilostazol puede tener interacciones farmacodinámicas con otros inhibidores de las funciones plaquetarias (por ejemplo aspirina, warfarina o clopidogrel) debido a la posibilidad de un efectos aditivo sobre la inhibición de la agregación plaquetaria. Hasta el presente no se han notado aumentos de los efectos adversos hemorrágicos e interacciones farmacocinéticas con otras drogas que intervengan en el metabolismo de CYP3A4 o CYP2C19. El Cilostazol no inhibe la CYP3A4.

Uso en embarazo y lactancia:

En el embarazo esta clasificado como categoría C. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Según estudios en ratas se ha informado que el Cilostazol es transferido a la leche materna. Teniendo en cuenta el riesgo potencial sobre los recién nacidos, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactación o discontinuar la administración de Cilostazol.

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:

No se han descrito efectos de Cilostazol que influyan sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias.

Sobredosis:

Si bien las informaciones de casos de sobredosificación en humanos con Cilostazol son escasas, es posible suponer que los signos y síntomas de una ingesta aguda de dosis superiores a las usuales serán producidos por exceso de sus efectos farmacológicos, tales como severa cefalea, diarrea, hipotensión, taquicardia y, posiblemente, arritmias cardíacas.

Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados y se le deberá administrar un tratamiento de sostén. Teniendo en cuenta que Cilostazol tiene una muy alta ligadura a las proteínas plasmáticas, es improbable que pueda ser eficientemente removido por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Propiedades farmacodinámicas:

El Cilostazol es un selectivo y potente inhibidor de la Fosfodiesterasa (FDE) 3A (CI_{50} : 0,2 μ M), del subtipo cardiovascular FDE 3. Con niveles plasmáticos terapéuticos de entre 3-5 μ M, el compuesto no afecta otras FDEs; sin embargo, los niveles tisulares locales del compuesto pueden ser más altos que la concentración libre en plasma debido a la lipofilia de

la droga. Es de destacar, que no es relevante el efecto del Cilostazol sobre las FDE 1, 2 y 4 a concentraciones comparables y presenta solo un efecto menor sobre la FDE 5 (CI_{50} : 5-8 μ M). La FDE 3 incrementa el contenido de AMPc. Teniendo en cuenta que las plaquetas y las células musculares lisas vasculares contienen FDE 3A, este mecanismo parece explicar la inhibición de la función plaquetaria, como también los efectos vasodilatadores del Cilostazo.

Esquema hipotético del mecanismo de acción del Cilostazol. El nivel de AMPc determina los efectos mediados por el AMPc, por ejemplo la activación del segundo mensajero inducida por quinasas, tales como la proteinquinasa A (PQA). Los niveles del AMPc son controlados por degradación vía varias FDEs y la biosíntesis vía adenilato ciclasa (AC). La actividad AC es controlada por proteínas G estimuladoras (Ge) o inhibitorias (Gi). La adenosina, tanto del metabolismo celular o de fuentes extracelulares, activa la Ge vía receptores A_2 y Gi vía receptores A_1 . Esto produce una amplificación o una inhibición de la AC.

Actualmente, se desconoce si este proceso se produce *in vivo*. De acuerdo a los conocimientos actuales las acciones del Cilostazol que tienen mayor importancia para su eficacia clínica comprenden sus efectos sobre las plaquetas y células vasculares.

Efectos como antiagregante plaquetario y antitrombótico: el cilostazol inhibe la agregación plaquetaria, un efecto que es potenciado por la prostaglandina e_1 y probablemente mediado *in vitro* vía inhibición de la fde 3 con la subsecuente acumulación de ampc.

Resulta interesante que el Cilostazol es también activo en la agregación plaquetaria inducida por las fuerzas de cizallamiento (shear-stress), mientras que la aspirina no posee esta acción. Además, el Cilostazol parece no prolongar el tiempo de sangría y la hemorragia no es un efecto colateral significativo. Esto está en claro contraste con agentes antiagregantes plaquetarios convencionales como lo aspirina y la ticlopidina.

Las acciones antiagregantes del Cilostazol pueden ser aumentadas por la inhibición en la captación de adenosina. Sun B. y cols. Han demostrado que el Cilostazol aumenta la concentración intersticial de adenosina en varios modelos *in vitro* e *in vivo*. En las plaquetas, esto resultará en una estimulación de los receptores A_2 con el ulterior incremento en los niveles del AMPc (figura1). *In vivo*, el Cilostazol es un efectivo agente antitrombótico. Se ha informado también que es más efectivo que la ticlopidina en la prevención de la trombosis carotídea luego de una lesión endotelial.

Células vasculares: el cilostazol relaja la musculatura vascular lisa y causa vasodilatación. Tanto la inhibición de la fde como, posiblemente, la inhibición de la captación de adenosina, pueden actuar en conjunto. Resulta interesante que el cilostazol inhibe también la expresión inducida por la citoquina del monocito, con quimioatracción de la proteína-1 (mqp-1). (nishio y. et al : cilostazol, a camp phosphodiesterase inhibitor, attenuates the production of monocytes chemoattractant protein-1 in response to tumor necrosis factor-alpha in vascular endothelial cells. *horm metab res* 1997; 29 : 491-495) . El mqp-1 juega un papel significativo en la acción del reclutamiento monocítico en las lesiones ateroscleróticas. Este efecto es también probablemente debido a la elevación del ampc y puede contribuir a una actividad antiinflamatoria del compuesto. Un reciente estudio en pacientes con diabetes insulino no dependiente mostró que el tratamiento oral con cilostazol por 4 semanas reduce significativamente la concentración de las moléculas de la sangre con adhesión soluble, probablemente indicando una acción vasoprotectora (nomura s, shouzu a, omoto s et al. effect of cilostazol on soluble adhesion molecules and platelet-derived microparticules in patients with diabetes. *thromb haemost* 1998; 80: 388-392). Además hay una reducción del nivel de triglicéridos por cilostazol en pacientes con claudicación intermitente junto con un incremento del tiempo caminado sobre la cinta rodante (elam mb, heckman j, crouse jr et al. effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *arterioscler thromb vasc biol* 1998; 18 : 1942-1947). Todos estos

datos sugieren una mejoría de la situación clínica de los pacientes luego de ser tratados con cilostazol.

Recientemente, se ha investigado la acción vasodilatadora de Cilostazol usando arteriolas espinales aisladas y presurizadas de conejo, con especial referencia al endotelio funcional. Se emplearon diferentes sustancias que producen vasodilatación, dependiente de su concentración, de las arteriolas espinales aisladas de conejo, con tono miogénico endógeno. El orden de potencia de estos agonistas fue isocarbacilina > acetilcolina > nitroprusiato de sodio > Cilostazol. Diferentes sustancias o la denudación química de las células endoteliales no alteraron significativamente la dilatación arteriolar inducida por el Cilostazol. Estimulando la liberación de factores relajantes endotelio-derivados por la administración de la acetilcolina o tratando con isocarbacilina o con nitroprusiato no se modificó significativamente la vasodilatación inducida por Cilostazol. Estos resultados sugieren que el Cilostazol produce vasodilatación de arteriolas espinales del conejo aisladas y presurizadas, independientemente del endotelio funcional. Los Autores infieren que esta acción vasodilatadora del Cilostazol puede ser producida a través de un mecanismo hasta ahora desconocido e independiente de la PDE3.

Efectos antimitogénicos: además de la inhibición de la agregación plaquetaria, el cilostazol también bloquea la expresión de superficie en el receptor del fibrinógeno de las plaquetas, como también la secreción del gránulo α de la selectina-p. La selectina-p está comprendida en la mitogénesis plaqueto-dependiente. Este efecto puede contribuir a la inhibición de la reestenosis. Sin embargo otras actividades del cilostazol pueden estar también envueltas. Estas incluyen la inhibición del factor de crecimiento, tipo factor de crecimiento epidermal heparina-unido (fce-hu) en los macrófagos y en las células musculares lisas (kayanoki y et al. the effect of cilostazol, a cyclic nucleotide phosphodiesterase iii inhibitor, on heparin-binding egf-like growth factor expression in macrophages and vascular smooth muscle cells. biochem biophys res commun 1997; 238:478-481). El fce-hu es uno de los más potentes mitógenos para las células vasculares lisas y la inhibición de su expresión es claramente un factor de relevancia para la inhibición de la mitogénesis. Por lo tanto, el cilostazol puede actuar como un agente antimitogénico por diferentes mecanismos: incrementando el ampc e interfiriendo con el ciclo celular, con una interferencia directa con diversos factores de crecimiento.

En el modelo de lesión carotídea en la rata una única aplicación local del Cilostazol produce una marcada inhibición de la proliferación de la íntima. Resulta interesante que la concentración tisular de Cilostazol en la arteria carótida y en el músculo de alrededor de la arteria carótida fue considerablemente mayor que en el plasma. Esta sugestiva y significativa acumulación tisular del compuesto probablemente está relacionada con su naturaleza altamente lipofílica. También se observó la supresión de la formación neointimal en el perro con las venas clameadas, lo cual, interesantemente parece estar relacionado a la inhibición de las enzimas formadoras de angiotensina II. Una significativa inhibición de la proliferación intimal luego de la aterectomía coronaria direccional fue también obtenida en humanos

Corazón: las acciones sobre el corazón de los agentes inhibidores de la fde 3 son más relevantes en lo que hace a sus efectos adversos. Los inhibidores de la fde 3 elevan el contenido de ampc en los cardiocitos, produciendo eventualmente efectos inotrópicos y cronotrópicos, pero posiblemente también arritmias. Arritmias fatales han sido descritas con el uso de milrinona, otro inhibidor de la fde 3, mientras que, como se ha dicho, este efecto colateral no es conocido para el cilostazol. Una posible explicación para este diferente perfil farmacológico puede ser la inhibición de la captación de adenosina por cilostazol, pero no así por milrinona, en el corazón. in vitro el cilostazol inhibe la captación de adenosina en el miocito cardíaco en las células del músculo estriado de la arteria coronaria y en las células endoteliales con una concentración efectiva media de 10 μ m mientras la milrinona resultó inefectiva. esto puede producirse por la estimulación de los receptores de adenosina a_1 y

que puede oponerse al incremento del ampc vía inhibición de la fde (figura 1) (minami n et al.: inhibition of shear stress-induced platelet aggregation by cilostazol, a specific inhibitor of cgmp-inhibited phosphodiesterase, in vitro and ex vivo. life science 1997; 61:pl383-389).

Efectos moduladores de los lípidos: en un estudio realizado en ratas se evaluaron los efectos del cilostazol sobre el metabolismo lipídico y la actividad de la lipoproteínolipasa (lpl). el cilostazol se administró a dosis de 30 o 100 mg/kg dos veces por día durante 1-2 semanas a ratas. El cilostazol disminuye los triglicéridos séricos en ratas normolipémicas. El nivel de triglicéridos séricos fue reducido y el del colesterol hdl fue incrementado por cilostazol en ratas diabéticas inducida ésta por estreptozotocina (stz). La desaparición de triglicéridos exógenos fue acelerada por cilostazol en ratas normolipémicas. El cilostazol incrementó la actividad de la lpl plasmática postheparina, pero no tuvo efecto sobre la actividad triglicéridolipasa hepática en ratas diabéticas inducidas por stz. El cilostazol también incrementó la actividad de la lpl en el corazón de las ratas diabéticas inducida por stz. Estos hallazgos sugieren que el incremento en la lpl es el responsable de las acciones disminuidoras de triglicéridos y elevadoras del colesterol hdl del cilostazol en ratas

Efecto sobre la insulino-resistencia: en un estudio se evaluó el efecto del cilostazol sobre la insulino-resistencia en ratas wistar con diabetes insulino no dependiente inducida por estreptozotocina. La acción del cilostazol fue comparada con un grupo control. Las ratas tratadas recibieron cilostazol (100 mg / kg / día, por 4 semanas). Los resultados mostraron que el cilostazol puede mejorar la insulino-resistencia en ratas diabéticas insulino no dependientes inducida por estreptozotocina.(chang sa et al: the effect of cilostazol on glucose tolerance and insulin resistance in a rat model of non-insulin dependent diabetes mellitus. korean j intern med 2001; 16 (2) : 87-92).

Efectos sobre la neuropatía diabética: teniendo en cuenta que el cilostazol es una droga con un potente efecto inhibidor de la fde que normaliza la atpasa na-k en el nervio periférico y, además, con una acción vasodilatadora, se examinó su efecto sobre el flujo sanguíneo del nervio para determinar si produce una mejoría de la neuropatía diabética experimental. Se estudio si el cilostazol, aplicado epineuralmente, actúa como un vasodilatador sobre el nervio periférico de ratas normales y diabéticas y si la ingesta de un suplemento de cilostazol a las ratas con la comida mejora la neuropatía diabética. Se obtuvieron los siguientes resultados: el cilostazol incrementa el flujo sanguíneo del nervio, en forma dependiente de la dosis, con un ce50 de 10 (-5,74) mol/l. el cilostazol también normaliza el flujo sanguíneo de los nervios en la neuropatía diabética experimental con 10 (-4) mol/l en la aplicación local sobre el nervio ciático. En la neuropatía diabética, una suplementación de cilostazol con la dieta mejora tanto el flujo sanguíneo como la conducción nerviosa en forma dosis dependiente. Mecanismos de acción potenciales del cilostazol sobre el nervio incluyen sus efectos sobre el flujo sanguíneo, la atpasa na-k y la restauración de la relación tromboxano:prostaciclina. Los autores consideran que el cilostazol tiene un potencial en el tratamiento de la neuropatía diabética.

Se ha observado también que el Cilostazol incrementa marcadamente el porcentaje de regeneración axonal en ratas diabéticas. El efecto del Cilostazol en ratas diabéticas parece estar mediado por su efecto preventivo de los desórdenes vasculares.

En otro estudio, se examinó el efecto del Cilostazol sobre la progresión de neuropatías asociadas con diabetes mellitus inducida estreptozotocina, en ratas SD. Se estudiaron 3 grupos uno con ratas normales, otro de ratas con diabetes por estreptozotocina que sirvió de control y otro también con ratas diabéticas por estreptozotocina tratadas con 15 mg/kg de Cilostazol administrado junto con su dieta durante 8 semanas. En los dos últimos grupos se redujo significativamente el peso y se incrementaron los niveles de glucosa en sangre. En las ratas diabéticas se redujeron significativamente luego de 12 semanas del tratamiento con estreptozotocina la velocidad de conducción de los nervios motores y el contenido de AMPc. El tamaño de la mielinización y la densidad de las fibras también se encontraron

reducidos, con engrosamientos de las paredes capilares y duplicación de las regiones basales de las membranas en los vasos endoneurales. Mientras que los pesos corporales y los niveles de glucosa en sangre del grupo Cilostazol no difirieron con los del otro grupo de ratas diabéticas, las ratas tratadas con Cilostazol incrementaron significativamente la velocidad de conducción motora y el contenido de AMPc en los nervios ciáticos, sin llegar a los de los niveles del grupo normal. La velocidad de conducción motora se correlacionó positivamente con el contenido de AMPc en los nervios ciáticos ($r = 0,886$; $p < 0,001$). El Cilostazol no sólo restauró la densidad y tamaño de las fibras mielínicas sino que también revirtió algunas de las anormalidades vasculares. Los Autores (Suh KS et al: Effect of cilostazol on the neuropathies of streptozotocin-induced diabetic rats. Korean J Intern Med 1999; 14 (2): 34-40) sugieren que la reducción del contenido del AMPc en los nervios motores puede encontrarse envuelto en el desarrollo de la neuropatía diabética y que Cilostazol puede prevenir la progresión de la neuropatía diabética por restauración de las alteraciones funcionales y de los cambios morfológicos de los nervios periféricos.

El Cilostazol mejora, aunque no completamente, las anormalidades funcionales y estructurales en los nervios periféricos de ratas diabéticas sin desarrollar efectos sobre la vía del poliol. Estos resultados apoyan la hipótesis de que factores vasculares pueden jugar un importante papel en la etiología de la neuropatía diabética experimental y sugieren que el Cilostazol puede tener un efecto terapéutico benéfico sobre la neuropatía diabética.

Efectos sobre el cerebro: La acción de cilostazol sobre la circulación cerebral por medio del método del flujo venoso en perros anestesiados y por el método del clearance de hidrógeno en los gatos anestesiados, demostrando que el cilostazol incrementa de manera dosis dependiente el flujo sanguíneo de las sustancias blanca y gris a dosis mayores de 10 $\mu\text{g/kg/min}$, por vía intravenosa. el efecto incrementador del flujo sanguíneo de la droga luego de la administración intraarterial a perros anestesiados se observó en las arterias carótida común, carótida interna, vertebral, mesentérica superior y femoral de manera dosis dependiente en dosis mayores de 1 μg y casi no tuvo efectos sobre la arteria renal. Fue observada una alta selectividad para las arterias vertebrales y femorales.

Efecto antiapoptótico: la isquemia focal transitoria inicia una cascada de eventos adversos que incluyen la acumulación de calcio intracelular, la formación de radicales libres y citoquinas (factor de necrosis tumoral- α [fnt- α] e interleuquina-1b), lo cual conduce a la ruptura de la homeostasis celular y al daño estructural del tejido cerebral isquémico. la apoptosis, como un proceso complejo implica la activación de las citocinas-proteasas de la familia de la caspasa, alteraciones en los fosfolípidos de la membrana plasmática y condensación y fragmentación del adn nuclear. Se sabe que durante la apoptosis, los radicales libres inducen a la peroxidación lipídica, daños en el adn y la apertura de los poros de transición para la permeabilidad de la membrana mitocondrial, de tal modo mediante la liberación de citocromo c, desde las mitocondrias, activando las caspasas, se produce finalmente la apoptosis. En el proceso de apoptosis, el bcl-2 permite a las células adaptarse a un incremento del estrés oxidativo por supresión de la muerte celular programada, por medio de la oposición a la sobreproducción de radicales impuestos por el estímulo de la muerte celular o por la fortificación de las defensas antioxidantes celulares. bcl-2, una familia de genes que codifican proteínas para hacer a las células más sensibles al estímulo apoptótico, se encuentra también comprendida en la muerte celular programada.

En un estudio se examinó el efecto protector de Cilostazol sobre los infartos cerebrales producidos en ratas mantenidas con una oclusión de 2 horas de la arteria cerebral media izquierda, seguida por una reperusión de 24 horas. Los infartos isquémicos cerebrales se localizaron en la corteza y el estriado. Los tamaños de los infartos fueron significativamente reducidos, cuando las ratas recibieron 10 mg/kg de Cilostazol por vía IV 5 minutos o 1 hora después de completadas las 2 horas de isquemia. Los niveles de AMPc se encontraron significativamente elevados en la corteza a las 4 y a las 12 horas de la reperusión ($p < 0,01$) luego del tratamiento con Cilostazol (10 mg/kg, 5 minutos después de las 2 horas de

isquemia), juntamente por una disminución del nivel del factor alfa de necrosis tumoral. Muestras de las regiones correspondientes a las penumbras mostraron marcadas reducciones de los niveles de la proteína Bcl-2 y, por el contrario, altos niveles de proteína Bax y liberación de citocromo c. El Cilostazol disminuye la proteína Bax y la liberación del citocromo c e incrementa los niveles de la proteína Bcl-2. El Cilostazol es un captador de radicales hidroxilo y peroxilos. En conclusión, el Cilostazol disminuye el infarto isquémico cerebral por inhibición de la muerte celular oxidativa y apoptótica.

El Cilostazol y sus dos principales metabolitos inhiben farmacológicamente la apoptosis en las células endoteliales de la vena umbilical humana dañadas por un lipopolisacárido, por medio de la captación de radicales hidroxilo y de las especies oxígeno reactivas con reducción en la formación de Factor de Necrosis Tumoral- α y el incremento de la expresión de la proteína Bcl-2 y disminución de la liberación de citocromo c y de la proteína Bax.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Fueron estudiadas en ratas macho y hembra, conejos, perros y humanos las concentraciones plasmáticas del Cilostazol, sin cambios luego de la administración oral de Cilostazol o de Cilostazol - C^{14} . Luego de la administración oral de Cilostazol a la dosis de 30 mg/kg a ratas macho y perros, la C_{max} de la concentración plasmática en las ratas macho fue más alta que en los en los perros. En el hombre, las concentraciones plasmáticas de Cilostazol reducido a la misma dosis fueron más altas que en estos animales, y el $ABC_{0 \rightarrow 48hs}$ mostró una buena dosis-dependencia a dosis de 25 mg a 300 mg/cuerpo.

El Cilostazol sin cambios no fue detectado en la orina humana, con ninguna de las dosis ensayadas. La unión a las proteínas plasmáticas del Cilostazol - C^{14} en el plasma de la rata, el perro y los humanos fue mayor de 93 % y la radioactividad unida a las proteínas del plasma a las 4 horas de la administración oral de Cilostazol - C^{14} a dosis de 10 mg/kg en ratas macho fue de 69-91%. (Akiyama H et al: The Absorption, Distribution and Excretion of a New Antithrombotic and Vasodilating Agent, Cilostazol, in Rat, Dog and Man *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 1985; 35 (II), N° 7: 1124-1132).

Los estudios iniciales acerca del metabolismo de Cilostazol fueron realizados por un sensible procedimiento de HPLC en el plasma del perro y de los humanos o en la orina humana y más recientemente, utilizando microsomas obtenidos a partir de células preparadas con isoformas de citocromo P450 recombinante humano. Estos estudios mostraron que en el plasma humano, como así también en el de la rata y el perro, se detectaron los metabolitos 3,4-dehidro-cilostazol y el trans-hidroxi-cilostazol. El 3,4-dehidrocilostazol no fue detectado en la orina, pero si el monohidroxilato. Por lo tanto, el 3,4-dehidrocilostazol, que tiene una estructura similar al cilostazol, es metabolizado y excretado de manera similar al cilostazol.

La radioactividad excretada como fracciones de un metabolito conjugado fue del 75% de la radioactividad en la orina de la rata y del 47,8% en la orina del perro y la mayoría de esta radioactividad fueron sulfatos de los metabolitos en la rata y glucurónidos de monohidroxilostazol y monohidroxidehidrocilostazol en el perro. Además, los conjugados detectados en el hombre fueron principalmente glucurónidos. Teniendo en cuenta estos resultados, se comprueba que existen diferencias en la metabolización del cilostazol en las diferentes especies.

Cilostazol sin cambios no fue excretado por la bilis de la rata, ni por la orina de la rata y perro, éste también fue el caso de los humanos. Considerando estos resultados y la estructura del Cilostazol, se concluyó que el cilostazol encontrado en las heces de las ratas y perros era resultado de una mala absorción. Por lo tanto, el porcentaje de absorción se presume del 88,0 % en la rata y del 50,7 % en los perros. Además, se consideró que el clearance total del cilostazol en ratas, perros y humanos se atribuye principalmente a un clearance metabólico.

Los resultados mencionados, permiten considerar que la hidroxilación es un importante paso para la excreción en el metabolismo del cilostazol. La hidroxilación parece ocurrir principalmente en la posición 4'-trans de anillo cicloexilo.

La mayoría del hidroxilato en la posición 4 del anillo 3,4-dihidro-2 (III)-quinolinona fue considerado ser el ulterior dehidroxilato para producir el anillo 2 (III)-quinolinona, ya que el Dehidrocilostazol fue principalmente detectado en el plasma de la rata y de los humanos. La doble ligadura inducida por la dehidroxilación observada, también fue informada para la glutetimida y la ketamina. Pero esta dehidroxilación es considerada rara en el cuerpo, los detalles de estos mecanismos no han sido aclarados. En conclusión, el cilostazol absorbido no fue excretado como un compuesto sin cambios y, si lo fue, luego de sufrir procesos de hidroxilación, transformación a metabolitos y la subsecuente conjugación. (Akiyama H et al. The Metabolism of a New Antithrombotic and Vasodilating Agent, Cilostazol, in Rat, Dog and Man. *Arzneim. Forsch/Drug Res*, 1985; 35(II), 7a:1133-1140).

En voluntarios sanos no fumadores, luego de una dosis única de Cilostazol, de 50 a 200 mg, y luego de dosis repetidas de 100 mg cada 12 horas, a pacientes con enfermedad arterial periférica se observó la concentración plasmática pico, aproximadamente, a las 3 horas de la administración, con una declinación biexponencial con concentraciones detectables (>20 µg/L) en el plasma por, al menos, 36 horas post-dosis.

La vida media aparente de eliminación, de aproximadamente 11 horas, fue similar luego de una dosis única o luego de dosis múltiples, con un estado estacionario que se alcanza dentro de los 4 días. El Cilostazol acumulado es de 1.7 veces a continuación de la administración de dosis múltiples. El volumen aparente de distribución (2,76 L/kg, sugiere una amplia distribución del Cilostazol en los tejidos. El clearance oral de Cilostazol (0,18 L/h/kg) fue mucho más bajo que el flujo sanguíneo hepático, lo que está indicando una baja proporción de extracción de la droga y, en consecuencia, una baja probabilidad de un significativo efecto del primer paso.

Ninguna de las dosis administradas fueron recuperadas en la orina como Cilostazol sin cambios, sugiriendo que el metabolismo, más que la excreción urinaria, es la mayor ruta de eliminación y por lo tanto, serán los metabolitos los encontrados en la orina. En estudio *in vitro* las isoenzimas primarias envueltas en la metabolización hepática del cilostazol son la CYP3A4 y, en menor extensión, la CYP2C19. Los principales metabolitos son el 3,4-dehidro-cilostazol (de 4 a 7 veces activo como el cilostazol) y el 4'-trans-hidroxilcilostazol (1/5 activo como el cilostazol). Luego de una dosis única oral de 50 a 200 mg, las concentraciones plasmáticas de cilostazol y de sus metabolitos, aumentan menos que lo que proporcionalmente correspondería a la dosis. La farmacocinética de Cilostazol en sujetos normales es predictiva de la de los pacientes con enfermedad arterial periférica.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede

Fecha de aprobación / revisión del texto: 30 de noviembre 2016.

