



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Principio activo:

CILOSTAZOL

Demasiados riesgos para muy poca eficacia

Nombre Comercial y presentaciones:

- ▲ EKISTOL® (Lacer, S.A.)
- ▲ PLETAL® (Otsuka Pharmaceutical, S.A.)
100 mg 56 comprimidos (34,97 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica

Fecha de evaluación: Noviembre 2009

Fecha de comercialización: Abril 2009

Procedimiento de autorización: Reconocimiento mutuo

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

El cilostazol es un inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, que presenta actividad antiagregante y vasodilatadora, indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar los pacientes que presenten claudicación intermitente sin dolor en estado de reposo y sin indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

No hay un fármaco con suficiente evidencia científica para considerarse comparador de elección para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente. El cilostazol se ha comparado con la pentoxifilina y no ha demostrado ser más eficaz que ésta en la distancia máxima caminada. No se ha comparado con naftidrofurilo ni con buflomedilo.

Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, diarrea y disminución de la consistencia de las heces, aunque también a nivel cardiovascular son comunes el vértigo, edema, palpitaciones, taquicardia y arritmias.

Por otro lado, teniendo en cuenta sus propiedades farmacocinéticas, el cilostazol puede dar lugar a numerosas interacciones.

Por tanto, el cilostazol no supone una mejora en el tratamiento de los síntomas de la claudicación intermitente.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: *

Importante mejora terapéutica: ***

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: **

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Inigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M^o Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN APROBADA¹

Mejora de la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar los pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).

Contraindicado en: insuficiencia renal grave; insuficiencia hepática moderada o grave; insuficiencia cardíaca congestiva; embarazo; pacientes con predisposición a las hemorragias (úlceras pépticas activas, hemorragia cerebral, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión arterial mal controlada); pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal; pacientes con prolongación del intervalo QTc.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El cilostazol es un inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, que presenta actividad antiagregante plaquetaria y vasodilatadora.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía oral. La dosis recomendada es 100 mg/12 h. No debe administrarse junto con las comidas: debe tomarse 30 min antes o 2 h después del desayuno y de la cena.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁹

Hay publicados seis ensayos de corta duración (12-24 semanas) que evalúan el cilostazol (50 ó 100 mg/12 h) en el tratamiento de la claudicación intermitente: en cinco se compara con placebo²⁻⁶ y, en el sexto, se utiliza como comparador activo la pentoxifilina (400 mg/8 h)⁷. En estos ensayos, la variable principal de eficacia es la distancia máxima caminada. En la mayoría de los ensayos se excluye a los pacientes que toman antiagregantes lo que no se ajusta al perfil de pacientes al que se dirige el fármaco.

El cilostazol (100 mg/12 h) aumentó significativamente la distancia máxima caminada respecto al valor basal en 50 m de media más que placebo, así como la distancia caminada hasta la aparición del dolor en 31 m (resultados de un metaanálisis⁸ de siete ensayos clínicos, incluyendo a más de 1.500 pacientes).

En el ensayo⁷ en el que se comparó cilostazol (100 mg/12 h) con pentoxifilina (400 mg/8 h) o placebo, con 698 pacientes, los tratados con cilostazol presentaron una mejoría significativa en la máxima distancia caminada respecto a pentoxifilina y placebo.

Existen otros dos ensayos, no publicados, incluidos en el informe de evaluación para la autorización⁹; en uno de ellos, con 785 pacientes, se compara el cilostazol frente a la pentoxifilina y, en el otro, con 370 pacientes, el cilostazol frente a placebo con un tercer brazo de pentoxifilina. Ni el cilostazol ni la pentoxifilina fueron estadísticamente más eficaces que placebo en la distancia máxima caminada.

Con los datos de estos últimos tres ensayos, no se puede concluir que el cilostazol sea más eficaz que la pentoxifilina.

SEGURIDAD

En el estudio CASTLE¹⁰, postautorización, solicitado por la FDA para determinar los efectos a largo plazo del cilostazol frente a placebo en la mortalidad y seguridad, y con una duración mediana del tratamiento de 18 meses, el número de muertes fue similar en ambos grupos así como la frecuencia de efectos adversos hemorrágicos. La tasa de abandonos fue del 60% limitando la interpretación de los datos.

Reacciones adversas¹

- *Muy frecuentes* ($\geq 10\%$): cefalea, diarrea o disminución de la consistencia de las heces.
- *Frecuentes* ($\geq 1\%$ a $< 10\%$): equimosis, edema (periférico, facial), vértigo, palpitación, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares, rinitis, faringitis, náusea y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal, erupción, prurito, dolor torácico, astenia.

Comparado con la pentoxifilina^{7,9}, los efectos adversos con mayor incidencia en el grupo de cilostazol fueron cefalea, diarrea y disminución de la consistencia de las heces, además de palpitaciones.

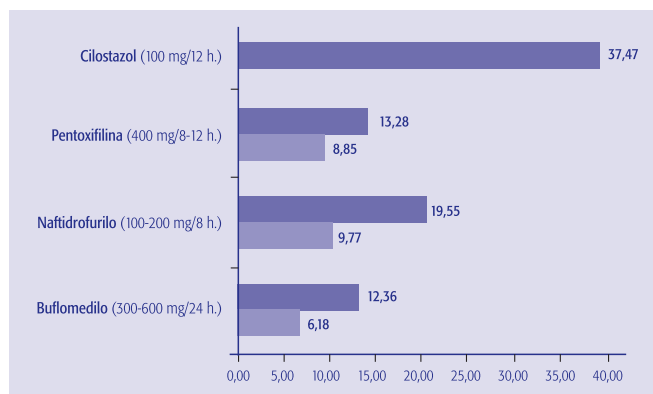
Advertencias y precauciones¹

- Advertir a los pacientes que informen ante aparición de hemorragia o hematomas.
- Posible incremento del riesgo de hemorragia asociado con una intervención quirúrgica (incluyendo intervenciones menores). Discontinuar el tratamiento con el cilostazol 5 días antes de la intervención.
- Practicar un recuento hemático completo ante sospecha de infección o de discrasia sanguínea.
- Precaución al administrar concomitantemente el cilostazol con fármacos hipotensores por un posible efecto hipotensivo aditivo con una taquicardia refleja.
- Precaución en pacientes con ectopia auricular o ventricular y pacientes con fibrilación o flutter auricular.
- El cilostazol puede provocar mareo; precaución para conducir o utilizar maquinaria.

Interacciones¹

- *Clopidogrel*: se recomienda vigilar periódicamente el tiempo de sangría.
- *Anticoagulantes orales (warfarina)*: vigilar para reducir la posibilidad de hemorragias.
- *Inhibidores de enzimas de citocromo P-450*: fármacos que inhiben CYP3A4 (algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasa, diltiazem) o CYP2C19 (inhibidores de la bomba de protones) podrían realzar los efectos adversos del cilostazol. Considerar reducir la dosis de cilostazol a 50 mg.
- *Sustratos de enzimas del citocromo P-450*: precaución en la administración concomitante con sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (cisaprida, pimocida, derivados ergóticos) y con simvastatina.
- *Inductores de enzimas del citocromo P-450*: monitorizar el efecto antiagregante plaquetario. El tabaco (inductor del CYP1A2) redujo en un 18% las concentraciones plasmáticas de cilostazol.

COSTE TRATAMIENTO (€) / MES



LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento de la claudicación intermitente combina medidas preventivas para evitar eventos cardiovasculares, como la modificación de los factores de riesgo (principalmente el tabaquismo), los programas de ejercicio físico y el tratamiento antiagregante, junto con el tratamiento de los síntomas de la claudicación^{8,11}. Existe una evidencia clara de que los programas de ejercicio físico supervisado constituyen el mejor tratamiento ya que reducen el riesgo cardiovascular y mejoran los síntomas^{11,12}.

Entre los fármacos utilizados para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente se encuentran pentoxifilina, nafidrofurilo y buflomedilo, cuyo beneficio es limitado. Dos metaanálisis de ensayos con pentoxifilina mostraron un aumento leve en la distancia recorrida sin dolor (no en la distancia máxima) y una mejoría en la calidad de vida^{8,12}. Respecto a buflomedilo, hay pocas pruebas disponibles: dos ensayos mostraron resultados moderadamente positivos; éstos se ven afectados por el sesgo de publicación ya que se sabe de al menos otros cuatro estudios no publicados y no concluyentes. El beneficio de buflomedilo es pequeño con relación a la inocuidad y el estrecho rango terapéutico¹³.

El cilostazol ha demostrado mejorar la distancia máxima caminada y la distancia recorrida sin dolor respecto a placebo en pacientes con claudicación intermitente. Se desconoce el efecto del cilostazol en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. El cilostazol sólo se ha comparado con la pentoxifilina y no ha demostrado ser más eficaz que ésta.

El perfil de seguridad del cilostazol no parece mejor que el de los otros fármacos. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, diarrea y disminución de la consistencia de las heces, y a nivel cardiovascular son comunes el vértigo, edema, palpitaciones, taquicardia y arritmias. Tiene un elevado potencial de interacciones, lo que puede ser relevante en pacientes con enfermedad arterial periférica que suelen ser polimedicados y tratados con otros antiagregantes, como el ácido acetilsalicílico o el clopidogrel, que constituyen el tratamiento habitual en esta patología.

En resumen, el cilostazol se une al arsenal terapéutico para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente sin mejorar los limitados resultados que se obtienen con otros fármacos.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE CILOSTAZOL en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>