



Centro de Información
y Evaluación de Medicamentos
y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Evaluación FARMACOTERAPÉUTICA Región de Murcia

Evaluación FARMACOTERAPÉUTICA - Número 15, año 2010

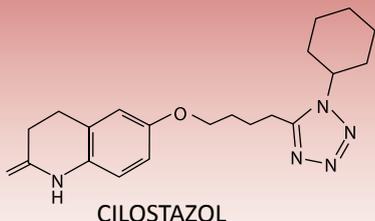
Cilostazol (DOE)

Descripción del medicamento.

Principio activo (DCI)

Forma Farmacéutica

Presentaciones



Comprimidos

| | | P.V.P. | CN |
|-----------------|--------|--------|--------|
| 56 comprimidos | | | |
| PLETAL® | 100 mg | 34.97€ | 660454 |
| EKISTOL® | 100 mg | 34.97€ | 661615 |

Nombre comercial (laboratorio)

EKISTOL® (Lacer, S.A.)

PLETAL® (Otsuka Pharmaceutical, S.A.)

Grupo terapéutico (ATC)

C04AX: Otros vasodilatadores periféricos

Excipiente de declaración obligatoria:

Lactosa

Indicación Terapéutica

Claudicación Intermitente

Condiciones de dispensación

Con receta médica. Financiado por Sistema Nacional de Salud.

Fecha de autorización de la EMA

29 de Enero de 2008

Fecha de comercialización

Abril de 2009

VALORACIÓN



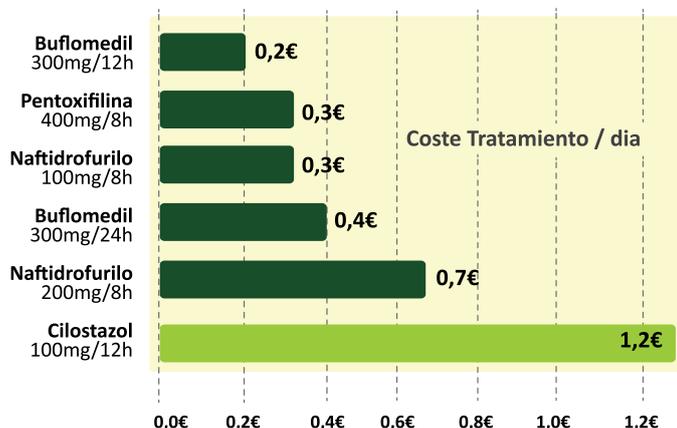
NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO.

No implica cambios en la terapéutica estándar.

Escala de Valoración

| | |
|----|----------------------------------------|
| ? | NO VALORABLE: Información insuficiente |
| X | NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO |
| ! | SOLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS |
| ✓ | MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA |
| ✓✓ | IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA |

COSTE COMPARADO



RESUMEN

- Cilostazol es un medicamento indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar los pacientes que padecen claudicación intermitente.
- Es un derivado de la 2-oxiquinolona, inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, con actividad antiagregante plaquetaria y vasodilatadora.
- Se ha comparado con pentoxifilina pero no ha demostrado su mayor eficacia en la distancia máxima caminada.
- Presenta como reacciones adversas muy frecuentes cefalea y diarrea; a nivel cardiovascular palpitaciones, taquicardias y arritmias aparecen como frecuentes.
- Presenta interacciones relevantes con fármacos habituales en el tipo de pacientes a los que va dirigido el medicamento.
- Cilostazol supone un aumento del riesgo para los pacientes diana frente al escaso resultado obtenido en estudios a corto plazo.

1. INTRODUCCIÓN

La claudicación intermitente (CI) forma parte del grupo de enfermedades vasculares periféricas, que aparece como consecuencia de la obstrucción progresiva de las arterias que nutren las extremidades inferiores, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo, y por tanto del aporte de oxígeno, necesario para satisfacer adecuadamente cualquier tipo de actividad. El dolor muscular es el síntoma principal de esta patología crónica, que se manifiesta en áreas distales a la oclusión y que aparece al caminar cierta distancia o realizar ejercicio, situación que mejora con el reposo. En la CI la distancia recorrida antes de aparecer el dolor que obliga a detenerse suele ser constante en un mismo paciente. Dicho problema se presenta con mayor frecuencia en varones (4:1), después de los 60 años de edad, siendo la arterioesclerosis la causa más frecuente de isquemia crónica. También se asocia con factores de riesgo conocidos, comunes a la mayoría de enfermedades cardiovasculares, como son diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, sedentarismo, e hipercoagulabilidad.

La historia clínica y exploración física suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico de arteriopatía periférica. Como prueba complementaria se utiliza el doppler continuo, que evalúa mediante ondas sonoras el grado de oclusión. La distancia caminada sin síntomas (DCSS) en una cinta rodante a una velocidad y pendiente determinadas, es uno de los test empleados para establecer la gravedad de la enfermedad. La forma crónica se clasifica en cuatro estadios (tabla 1.), que indican la severidad de la obstrucción arterial.

Estadios Clínicos de Fontaine

| Estadio | Síntoma |
|---------|------------------------------------------------|
| I | Asintomático Claudicación intermitente |
| II | Ila: Más de 150 metros I Ib: Menos de 150 m |
| III | Dolor en reposo o nocturno |
| IV | Lesiones tróficas, necrosis o gangrena |

Tabla 1

El objetivo terapéutico es aliviar la sintomatología, evitar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de las complicaciones trombóticas. Comprende el cambio en los hábitos de vida, entre ellos dejar de fumar y practicar ejercicio y como medidas farmacológicas se incluyen la administración de antiagregantes plaquetarios fundamentalmente. El ácido acetilsalicílico y clopidogrel (alternativa en pacientes que presentan contraindicaciones o intolerancia al AAS.), se utilizan como profilaxis para las complicaciones cardiovasculares. Se valorará la administración de una estatina si el colesterol sérico total está elevado. El naftidrofurilo puede aliviar los síntomas y mejorar la distancia recorrida sin dolor en la enfermedad moderada, pero se ignora si tiene algún efecto sobre el pronóstico. La pentoxifilina aporta un pequeño beneficio en las distancias máximas recorridas, pero los datos son insuficientes para recomendar su empleo en todos los pacientes con CI. Otros medicamentos utilizados son las prostaglandinas vasodilatadoras por vía parenteral, que

aplacan el dolor y facilitan la curación de úlceras en pacientes con isquemia crítica de un miembro¹.

En muchas ocasiones la administración de estos fármacos se realiza de forma concomitante.

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

2.1. Indicación clínica autorizada en España.

Cilostazol está indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes con 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).

2.2. Posología y forma de administración.

La dosis recomendada es 100mg dos veces al día, preferiblemente 30 minutos antes o dos horas después del desayuno y de la cena, ya que su administración con las comidas ha mostrado aumentar las concentraciones plasmáticas máximas, lo que puede estar asociado a un incremento de la frecuencia de efectos adversos.

Su efecto se puede observar tras cuatro a doce semanas de tratamiento.

2.3. Mecanismo de acción.

Cilostazol es un principio activo derivado de la 2-oxiquinolona, inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, que presenta actividad antiagregante plaquetaria y vasodilatadora.

2.4. Farmacocinética.

Cilostazol se absorbe rápidamente alcanzando la C_{max} a las 3-4 horas tras ser administrado, fijándose en un 95-98% a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina.

En su metabolismo intervienen fundamentalmente los citocromos CYP450 y CYP3A4 y en menor grado el CYP2C19 y CYP1A2. Sus principales metabolitos son dehidro y 4'-trans-hidroxilado, que poseen semividas similares. El primero es de 4 a 7 veces más activo como antiagregante plaquetario que el compuesto matriz y el 4'-trans-hidroxilado solo presenta una quinta parte de tal actividad.

Es eliminado predominantemente por el metabolismo y la eliminación urinaria subsiguiente de metabolitos. La semivida de eliminación es de 10,5 horas².

3. EFICACIA.

La eficacia ha sido evaluada en 6 ensayos clínicos. En 5 de ellos se comparó cilostazol (50 mg o 100 mg dos veces al día) con placebo³⁻⁷. Sólo un estudio utilizó como comparador activo la pentoxifilina (400 mg tres veces al día)⁸. En estos ensayos de 12 a 24 semanas de duración, se incluyeron pacientes mayores de 40 años, con CI estable (moderada a grave), de al menos seis meses de duración. Los pacientes excluidos fueron aquellos que tomaban antiagregantes, por lo que no se ajusta la comorbilidad, al perfil de los pacientes a los que va dirigido el tratamiento con este fármaco.

En los ensayos con placebo³⁻⁷, cilostazol 100 mg dos veces al día incrementó de forma significativa la distancia máxima caminada hasta la aparición del dolor.

En el ensayo en el que se comparó cilostazol 100 mg dos veces al día con pentoxifilina 400 mg tres veces al día o placebo,

durante 24 semanas (n= 698)⁸, los pacientes que recibieron cilostazol presentaron una mejoría significativa en la máxima distancia caminada en comparación con los que recibieron pentoxifilina y con los del grupo placebo. El considerable número de abandonos (27% en grupo de cilostazol y el 26% en el grupo de pentoxifilina, y en ambos casos la mayor parte por efectos adversos) debilita los resultados.

Existen dos ensayos no publicados (incluidos en el informe de evaluación para autorización) que comparan cilostazol con pentoxifilina. Uno de ellos diseñado para una comparación directa entre ambos y el otro diseñado para comparar cilostazol con placebo pero con tercer brazo de pentoxifilina. Ninguno de los dos medicamentos fue estadísticamente más eficaz que placebo en la distancia máxima caminada. Tampoco cilostazol (100 mg 2 veces al día) fue más eficaz que pentoxifilina (400 mg 3 veces al día).

Los datos de los tres últimos ensayos mencionados no permiten concluir la mayor eficacia de cilostazol frente a pentoxifilina⁹.

Los resultados de distintos metaanálisis^{10,11} no aportan nada novedoso respecto de lo ya comentado.

4. SEGURIDAD.

La seguridad de cilostazol se ha realizado en un estudio en fase 4 (estudio CASTLE - Cilostazol: A Study in Long-term Effects)¹² que incluía 1.435 pacientes con CI, de unos 18 meses de duración media, durante un periodo de 3,5 años. Se realizó bajo la solicitud de la FDA, para determinar los efectos a largo plazo de cilostazol sobre la mortalidad (medida como muerte por cualquier causa) y seguridad en con CI. Se incluyeron pacientes en tratamiento con aspirina, clopidogrel, pentoxifilina, anticoagulantes o con historia de insuficiencia cardiaca estable (no así los que presentaban desestabilización en el momento de la inclusión en el estudio). Al final del periodo de estudio (36 meses), el número de muertes fue similar entre los grupos, 49 con cilostazol y 52 con placebo, así como la frecuencia de efectos adversos hemorrágicos, 2,5% con cilostazol y 3,1% con placebo. La tasa de abandonos fue elevada, alcanzando el 60%, por lo que el resultado de la variable principal (muerte por cualquier causa) y la interpretación de los datos de seguridad pueden estar muy limitados. El ensayo terminó antes de lo previsto debido a que el número de muertes era inferior al previsto en el protocolo del ensayo y a la alta tasa de abandonos.

4.1. Reacciones adversas.

Comparado con pentoxifilina⁸⁻⁹, los efectos adversos con mayor incidencia en el grupo de cilostazol fueron cefalea, diarrea y disminución de la consistencia de las heces, además de palpitations. En el periodo postcomercialización (fase IV), en el transcurso de la realización de los ensayos clínicos, las reacciones adversas recogidas fueron las siguientes: (tabla 2)

4.2. Contraindicaciones.

En caso de hipersensibilidad al cilostazol o a cualquier otro componente del medicamento. En pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr<25 ml/min), se han descrito incrementos importantes de los niveles plasmáticos de los metabolitos de cilostazol, y alteraciones en la unión a proteínas, con aumento de la fracción libre. No se ha evaluado la seguridad y eficacia en la insuficiencia hepática moderada a grave ni en el embarazo, por lo que se desaconseja su uso. Está contraindicado en la insuficiencia cardíaca congestiva, ya que la administración de fármacos

RAM

FRECUENCIA

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Cefalea* | Muy frecuentes |
| Diarrea, Disminución de la consistencia de heces. | ≥10% |
| Equimosis | |
| Edema (periférico, facial) | |
| Vértigo | Frecuentes |
| Alteraciones cardíacas: palpitación, taquicardia, arritmia, angina de pecho, extrasístoles ventriculares. | ≥1% a <10% |
| Rinitis | |
| Faringitis | |
| Alteraciones digestivas: náuseas, vómitos , dispepsia | |

* La única reacción adversa que provocó una suspensión del tratamiento en ≥ 3 % de los pacientes tratados con cilostazol.

Tabla 2

inhibidores de la fosfodiesterasa III se ha asociado con un incremento de la taquicardia ventricular.

No se debe administrar cuando exista una arritmia cardíaca (taquicardia ventricular fibrilación ventricular o ectopia ventricular o en caso de síndrome QT largo).

4.3. Precauciones

Conviene proceder con cautela en pacientes que reciben cilostazol con cualquier agente anticoagulante, ante la posibilidad de hemorragias. Debido al efecto inhibitorio de cilostazol sobre la agregación plaquetaria se aconseja interrumpir el tratamiento con cilostazol 5 días antes de cirugía menor y 3 meses en cirugía mayor. Ante la sospecha de infección o de discrasia sanguínea, es aconsejable realizar un hemograma completo, advirtiendo a los pacientes que informen sobre cualquier episodio de hemorragia o aparición de hematomas durante el tratamiento.

Es recomendable tener precaución al administrar concomitantemente cilostazol con cualquier otro agente capaz de disminuir la presión arterial, por su posible efecto hipotensivo aditivo. Se recomienda precaución al prescribir cilostazol en pacientes con ectopia auricular o ventricular y pacientes con fibrilación o flutter auricular.

Se debe advertir a los pacientes que toman cilostazol que puede provocar mareo, por lo que deben proceder con cautela antes de conducir o utilizar máquinas.

4.4. Interacciones farmacológicas

El efecto antiagregante plaquetario puede teóricamente disminuir y debe ser monitorizado cuidadosamente en la administración concomitante de cilostazol con antiagregantes plaquetarios como aspirina y clopidogrel.

Conviene practicar una vigilancia frecuente en el caso de administrar conjuntamente cilostazol con anticoagulantes orales (warfarina), para reducir la posibilidad de hemorragias.

Se recomienda precaución en la administración concomitante con sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (cisaprida, derivados ergóticos). Se recomienda precaución en caso de administración concomitante con simvastatina.

Conviene reducir la dosis de cilostazol en la administración conjunta con inhibidores de CYP3A4 (macrólidos, antifúngicos, etc) y CYP2C19 (inhibidores de la bomba de protones) ya que al ser metabolizado por los mismos se puede incrementar la actividad farmacológica total del mismo.

En los estudios clínicos, fumar (que induce el CYP1A2) redujo en un 18% las concentraciones plasmáticas de cilostazol.

5. CONCLUSIONES

- Los estándares de tratamiento en claudicación intermitente siguen siendo evitar el tabaco, programa de ejercicios reglados y los antiagregantes plaquetarios.

• En el único estudio realizado en fase IV, la tasa de abandono del tratamiento por reacciones adversas fue del 60% con respecto a placebo, concluyéndose que la poca mejoría terapéutica que aporta frente al perfil de seguridad que presenta, no compensa su utilización en esta patología.

• Presenta numerosas interacciones potencialmente graves con otros fármacos de uso en estos pacientes como: hipotensores, anticoagulantes, antiagregantes o inhibidores de la bomba de protones.

BIBLIOGRAFIA

1. Guía de Prescripción Terapéutica. Última actualización: 18/6/08
2. Ficha técnica de Pletal®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/>
3. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, Forbes WP. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. Arch Intern Med. 1999 Sep 27; 159(17):2041-50.
4. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. Circulation. 1998 Aug 18; 98(7):678-86.
5. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, Forbes WP. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. J Vasc Surg. 1998 Feb;27(2):267-74
6. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, Gordon IL, Bortey EB, Forbes WP. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998 Dec; 18(12):1942-7.
7. Strandness DE Jr, Dalman RL, Panian S, Rendell MS, Comp PC, Zhang P, Forbes WP. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Vasc Endovascular Surg. 2002 Mar-Apr; 36(2):83-91.
8. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, Bortey EB, Forbes WP, Strandness DE Jr. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. Am J Med. 2000 Nov; 109(7):523-30.
9. Public Assessment Report .Mutual recognition procedure. Pletal. Scientific discussion: Medicines and healthcare products regulatory agency (UK); 2007 disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websiteresources/con020797.pdf>
10. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol para pacientes con enfermedad arterial periférica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
11. Reena L Pande, William R Hiatt, Peter Zhang, Norbert Hittel and Mark A Creager A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication .Vascular Medicine 2010 5(3) 181-188.
12. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study. J Vasc Surg. 2008 Feb; 47(2):330-336.
13. Manejo de la claudicación intermitente en Atención Primaria. INFAC. 2004; 12 (3).
14. Dobesh PP, Stacy ZA, Persson EL. Pharmacologic therapy for intermittent claudication. Pharmacotherapy. 2009 May; 29(5):526-53.
15. de Backer TLM, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil para la claudicación intermitente (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 37 52 65/66
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciems>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera, Francisco J. Martínez Cánovas.

ISSN: 1886-533X - D.L.: MU-564-2006