

# CILOSTAZOL

## En claudicación intermitente

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Fecha 22/02/11

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Cilostazol

**Indicación clínica autorizada:** Indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente (CI), 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).

**Tipo de informe:** Actualizado. Se han consultado los informes de cilostazol de los hospitales: Virgen del Rocío, Corporació de Salut del Maresme i la Selva; y Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del Servicio Navarro de Salud, Institut Català de la Salut y Osakidetza

**Autores / Revisores:** Encarna Abad Lecha.

**Declaración conflicto de intereses de los autores:** Declara no tener.

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

No se ha efectuado una solicitud de inclusión por parte del servicio de Angiología y Cirugía Vasculard. Se estudia de oficio.

### 3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Cilostazol

**Nombre comercial:** Ekistol®, Pletal®

**Laboratorio:** Lacer S.A., Otsuka Pharmaceutical S.A.

**Grupo terapéutico:** Denominación: Otros vasodilatadores periféricos. Código ATC: C04AX.

**Vía de administración:** Vía oral.

**Tipo de dispensación:** Con receta médica

**Procedimiento de autorización:** Reconocimiento mutuo

#### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste/envase a PVP con IVA	Coste/ unidad a PVP con IVA
Ekistol® comprimidos 100 mg	56	661615	34,97 €/env	0,624 €/comp
Pletal® comprimidos 100 mg	56	660454	34,97 €/env	0,624 €/comp

### 4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### 4.1. Mecanismo de acción<sup>(1)</sup>

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, evita la degradación del AMP cíclico, que se acumula en las plaquetas y el músculo liso vascular, dando lugar a un efecto antiagregante plaquetario y vasodilatador.

#### 4.2. Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación<sup>(1)</sup>:

AGEMED: Enero de 2008. Indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar 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).

FDA: 1999.

#### 4.3. Posología y forma de administración<sup>(1)</sup>

Se administra por vía oral. La dosis recomendable es de 100 mg de cilostazol dos veces al día, debe tomarse 30 minutos antes o dos horas después del desayuno y de la cena. La administración de cilostazol con las comidas ha mostrado aumentar las concentraciones plasmáticas máximas, lo que puede estar asociado a un incremento de la frecuencia de efectos adversos.

Puede observarse un efecto favorable después de 4 a 12 semanas de tratamiento. Considerar otras opciones terapéuticas si no es efectivo después de 6 meses de tratamiento.

Características de conservación: No requiere condiciones especiales de conservación, conservar en el envase original.

#### 4.4 Farmacocinética<sup>(1)</sup>

Tras la administración oral de 100 mg/12 h, se alcanza la C<sub>max</sub> a las 2-4 h y el estado estacionario en 4 días. Los alimentos ricos en grasa podrían incrementar el AUC y la C<sub>max</sub> un 25% y 90%, respectivamente. Se une a proteínas plasmáticas en un 95-98%. Se metaboliza intensamente en el hígado por el CYP3A4 y, en menor medida, por CYP2C19. El cilostazol inhibe las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, aunque a concentraciones muy superiores a las terapéuticas. Tanto cilostazol como sus metabolitos se eliminan en orina (74%) y el resto en heces (20%). La t<sub>1/2</sub> de cilostazol y sus metabolitos es de 11-13 h.

Farmacocinética en insuficiencia renal o hepática: ver apartado 6.3

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación<sup>(1-4)</sup>

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Principio Activo	Cilostazol	Pentoxifilina	Naftidrofurilo (Praxilene®)	Buflomedilo (Lofton®)
Presentación	Comp 100 mg	Comp 400 y 600 mg	Cáps 100 mg	Comp 150 mg
Posología	100 mg/12 h VO	400 mg/8 h ó 600 mg/12 h VO	100-200 mg/8 h VO	300-600 mg/24 h VO
Indicaciones	CI	EAP, insuficiencia circulatoria, úlceras distales de extremidades inferiores o gangrena	EAP, CI, enf. de Raynaud, trastornos cerebrovasculares	EAP, CI, enf. de Raynaud, esclerosis vascular, tromboangiitis obliterante, úlceras cutáneas
Coste tratamiento (PVP)/mes	37,47 €	9,3-13,28 €	9,77-19,55 €	6,18-12,36 €

CI: claudicación intermitente. EAP: enfermedad arterial periférica.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de una revisión sistemática de la Cochrane donde incluyen 7 estudios donde se compara cilostazol versus placebo<sup>(5)</sup> y 3 ensayos donde se compara con pentoxifilina<sup>(6-7)</sup>.

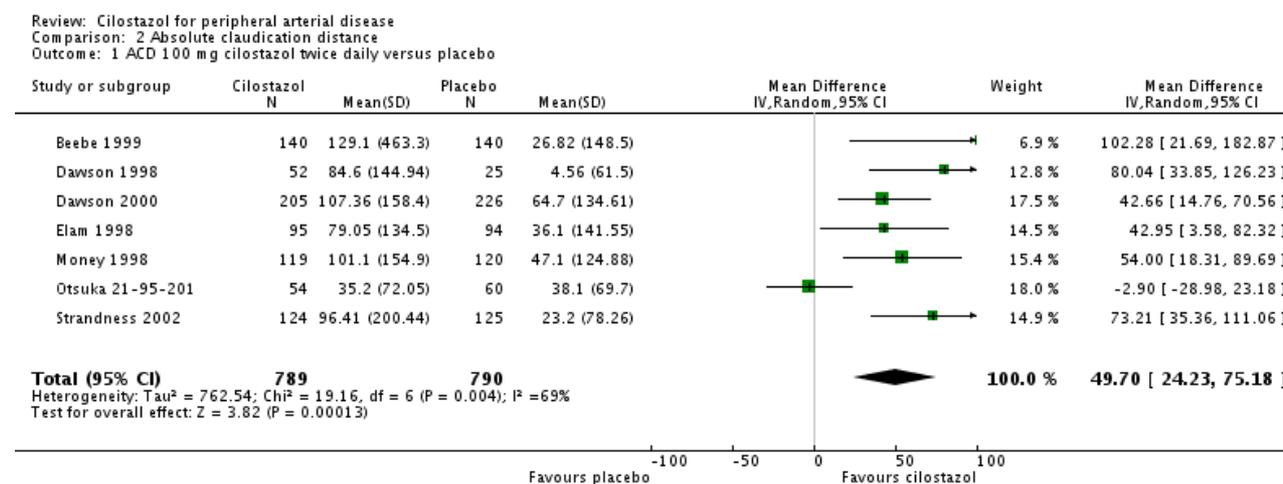
#### ENSAYOS FRENTE A PLACEBO

En el metaanálisis de la Cochrane<sup>(5)</sup> de 7 ensayos clínicos, se incluyeron más de 1.500 pacientes con claudicación intermitente estable, tratados durante un período de 12 a 24 semanas. Se incluyeron hombres y mujeres en todos los estudios, de > 40 años de edad y con claudicación estable de al menos seis meses de duración, sin evolución significativa en los tres meses anteriores.

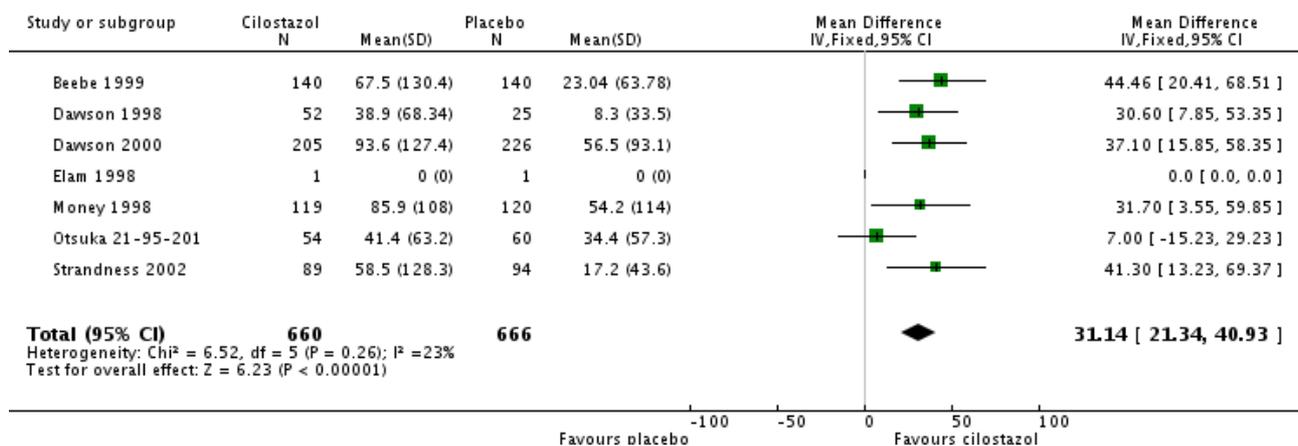
La variable de evaluación principal en la mayoría de estos estudios fue la distancia de claudicación absoluta (DCA), también conocida como la máxima distancia de caminata y entre las variables de evaluación secundarias se incluyó la distancia de claudicación inicial (DCI) definida como la distancia caminada hasta la aparición del dolor.

Cilostazol a dosis de 100 mg/12 h incrementó significativamente la máxima distancia caminada respecto al nivel basal en 49,7 m de media más que placebo (desviación media ponderada: DMP: 49,7 m; IC del 95%: 24,2-75,2 m) y la distancia hasta la aparición del dolor en 31,1 m (DMP: 31,1 m; IC del 95%: 21,3-40,9 m).

Este efecto fue menor en pacientes con diabetes que en pacientes no diabéticos; se produjo un incremento del 48% en la DCA en los 66 pacientes diabéticos del grupo de cilostazol comparado con un 42% en los diabéticos del grupo placebo, en cambio, en los pacientes no diabéticos, fue de 57% en los 139 de cilostazol y 30% en el grupo placebo.



Review: Cilostazol for peripheral arterial disease  
Comparison: 1 Initial claudication distance  
Outcome: 1 ICD 100 mg cilostazol twice daily versus placebo



No existen datos sobre si el tratamiento con cilostazol produce una reducción de los eventos adversos cardiovasculares o una mejoría sobre la calidad de vida o la economía sanitaria.

### **ENSAYOS FRENTE A PENTOXIFILINA**

En un ensayo comparativo<sup>(6)</sup> de cilostazol 100 mg 2 veces al día frente a pentoxifilina 400 mg 3 veces al día y placebo en 698 pacientes durante 24 semanas, se valoró la distancia máxima caminada y la distancia caminada sin dolor. Los pacientes que recibieron cilostazol presentaron una mejoría significativa en la distancia máxima caminada de 107 m en comparación con 64 m en los pacientes que recibieron pentoxifilina y con 65 m en el grupo placebo. La pentoxifilina no consiguió demostrar mejoría significativa respecto a placebo. El 27% de los pacientes del grupo de cilostazol y el 26% del grupo de pentoxifilina abandonaron el estudio, la mayor parte por efectos adversos (16 y 19% vs 9%). Respecto al perfil de efectos adversos, se observó cefalea, diarrea, heces anormales y palpitaciones más frecuentemente con cilostazol que con pentoxifilina.

	Cilostazol (n = 227)	Pentoxifylline (n = 232)	Placebo (n = 239)	P Value
	Number (Percent)			
Patients with at least one event	201 (86)	200 (86)	188 (79)	
Headache	63 (28)	26 (11)	28 (12)	<0.001
Pain	30 (13)	38 (16)	33 (14)	0.60
Diarrhea	43 (19)	18 (8)	13 (5)	<0.001
Pharyngitis	22 (10)	32 (14)	17 (7)	0.06
Peripheral vascular disorder	13 (6)	22 (10)	26 (11)	0.10
Abnormal stools	33 (15)	12 (5)	7 (3)	<0.001
Palpitation	39 (17)	5 (2)	3 (1)	<0.001
Serious adverse events	27 (12)	31 (13)	31 (13)	0.90
Death	2 (0.8)	3 (1)	1 (0.4)	0.54

**Tabla 1. Ensayo de comparación de cilostazol y pentoxifilina en la claudicación intermitente**

**Referencia:** Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. Am J Med 2000; 109:523-530.

Estudio aleatorizado (1:1:1), doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo y pentoxifilina, duración: 24 semanas.

- **Nº de pacientes:** 698.

- **Tratamiento:** Cilostazol 100 mg oral 2 veces al día (n=227), pentoxifilina 400 mg oral 3 veces al día (n=232) o placebo (n=239).

- **Criterios de inclusión:** pacientes adultos con claudicación intermitente moderada-severa estable y presente en al menos los 6 meses previos y sin cambios sustanciales en los 3 meses previos, con enfermedad arterial periférica confirmada y con una distancia caminada hasta aparición del dolor (DCI)  $\geq$  53,6 m (1 min) y una distancia máxima caminada (DCA)  $\leq$  537,6 m (10 min).

- **Criterios de exclusión:** enfermedad de Buerger, isquemia crítica categoría II o III, reconstrucción arterial quirúrgica o endovascular de extremidades inferiores o simpaticotomía en los 3 meses previos, incapacidad para el ejercicio por otras causas y el uso de pentoxifilina u otros medicamentos de investigación en los 30 días previos.

- **Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar.

- **Variable principal de eficacia:** distancia máxima caminada o distancia de claudicación absoluta (DCA).

- **Variables secundarias:** distancia caminada hasta la aparición del dolor o distancia de claudicación inicial (DCI), calidad de vida según cuestionario SSF-36.

**Resultados (24 semanas)**

Variable evaluada en el estudio	Cilostazol N=227 (media±DS)	Pentoxifilina N=232 (media±DS)	Placebo N=239 (media±DS)	p
Variable principal:				
• Distancia máxima caminada (DCA)	350±209	308±183	300±180	<0,05*
• Cambio respecto al valor basal	107±158	64±127	65±135	
Variables secundarias:				
• Distancia caminada sin dolor (DCI)	218±149	202±139	180±115	<0,05*
• Cambio respecto al valor basal	94±127	74±106	57±93	
• Calidad de vida según SSF-36	No hubo diferencias entre los grupos			

\*  $p < 0,05$  para las comparaciones entre cilostazol y pentoxifilina o placebo. No diferencias significativas entre pentoxifilina y placebo.

Existen 2 ensayos no publicados incluidos en el documento de reconocimiento mutuo<sup>(7)</sup> (país de referencia: Reino Unido) que comparan cilostazol con pentoxifilina.

Uno de ellos es un ensayo en fase III en 370 pacientes  $\geq$  40 años con enfermedad vascular periférica en extremidades inferiores sin cambios en los síntomas en los 3 meses previos, con DCA  $\leq$  450 m y DCI  $\geq$  30 m, con randomización 1:1:1 estratificada según DCA  $<$  o  $\geq$  150 m, sexo, si fumador y diabetes. No se observan diferencias en la variable principal (DCA) ni en la secundaria (DCI). Hay una tendencia a mejor valor con el tratamiento activo pero sin diferencias significativas, incremento de DCI de 52 m para cilostazol, 47 m para pentoxifilina y 37 m para placebo. En el análisis por subgrupo de diabéticos, aumento de DCA del 63% en los 10 pacientes diabéticos con cilostazol frente a un aumento del 82% en los 13 con placebo, era de 74% en los 81 no diabéticos del cilostazol vs 48% en los 91 no diabéticos de placebo.

El estudio de Dawson DL<sup>(6)</sup> a diferencia de éste, tenía mayor potencia estadística (698 vs 370 pacientes), permitía el uso de aspirina (<81 mg/d) e ibuprofeno (<1.200 mg/d), 64% de los paciente recibieron aspirina y 13-17% ibuprofeno, permitía valores basales más favorables de DCA y DCI, variaba la forma de medir la DCA y DCI (velocidad fija y la inclinación aumentaba un 3,5% c/3 min vs velocidad e inclinación fija) y la randomización no estaba balanceada en función de factores.

El tercer estudio es un fase IV (estudio PACE), multicéntrico, randomizado, duración: 24 semanas, donde se compara cilostazol 100 mg/12 h frente a pentoxifilina 400 mg/8 h controlado con placebo en 785 pacientes con claudicación intermitente moderada-severa estable de duración  $\geq 6$  meses. No se observan diferencias significativas en la variable principal, incremento de DCA de  $60,4 \pm 108,0$  m (43,6%) en el grupo de cilostazol, incremento de  $75,6 \pm 148,5$  m (51,2%) con pentoxifilina y  $59,0 \pm 137,7$  m (41,4%) con placebo. El 35,4% de los pacientes del grupo de cilostazol, el 31,5% del grupo de pentoxifilina y el 26,9% del grupo placebo, abandonaron el estudio, la mayor parte por efectos adversos (24,6%, 19,2% y 13,5%, respectivamente). La discontinuación por efectos cardiovasculares era mayor en el grupo de cilostazol que en el de placebo (ver tabla). Los efectos adversos eran más frecuentes en grupo de cilostazol que en el de pentoxifilina o placebo, siendo los más frecuentes: cefalea, diarrea y palpitaciones (ver tabla).

**Table 6.7-5 Number of Patients who Discontinued Study Medication Due to a Treatment Emergent Adverse Event, Listed in Relationship to Body System**

	CLZ 100 mg BID N=260	PEN 400 mg TID N=260	PLACEBO (N=260)	TOTAL (N=780)
Body System (COSTART)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Body as a Whole	13 (5.0)	8 (3.1)	6 (2.3)	27 (3.5)
Cardiovascular	28 (10.8)	17 (6.5)	14 (5.4)	59 (7.6)
Digestive	13 (5.0)	12 (4.6)	6 (2.3)	31 (4.0)
Hemic & Lymphatic	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Metabolic & Nutritional	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.5)
Musculo-Skeletal	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.5)
Nervous	4 (1.5)	4 (1.5)	3 (1.2)	11 (1.4)
Respiratory	2 (0.8)	5 (1.9)	0 (0.0)	7 (0.9)
Skin & Appendages	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.2)	7 (0.9)
Urogenital	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)
Total Patients	64 (24.6)	50 (19.2)	35 (13.5)	149 (19.1)

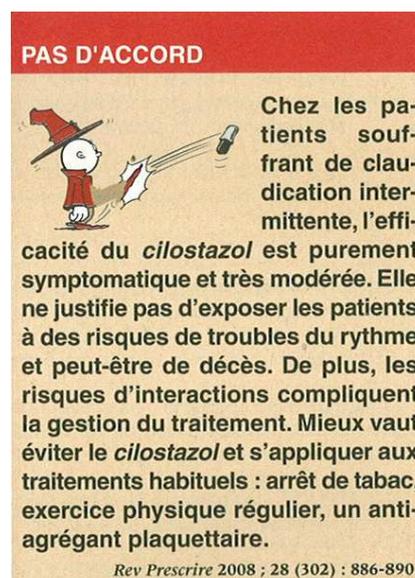
Source: Summary Table 66

**Table 6.7-2 Most Commonly Reported Treatment-Emergent Adverse Events ( $\geq 10\%$  Incidence in Any Treatment Group Regardless of Relationship to Study Drug); Population = Safety Population**

Adverse Event	CLZ 100 mg bid (N = 260) n (%)	PEN 400 mg tid (N = 260) N (%)	Placebo (N = 260) n (%)	TOTAL (N = 780) n (%)
Pharyngitis	25 (9.6)	39 (15.0)	29 (11.2)	93 (11.9)
Headache	43 (16.5)	28 (10.8)	16 (6.2)	87 (11.2)
Diarrhea	34 (13.1)	29 (11.2)	16 (6.2)	79 (10.1)
Pain	21 (8.1)	23 (8.8)	30 (11.5)	74 (9.5)
Palpitation	26 (10.0)	4 (1.5)	7 (2.7)	37 (4.7)

## 5.2 Evaluación de fuentes secundarias<sup>(8-11)</sup>

1. En 2005, Scottish Medicines Consortium<sup>(8)</sup> emitía un informe donde no recomendaba su uso en el ámbito del NHS Scotland debido a la falta de evidencia que demostrara una buena relación coste/efectividad.
2. La guía de la ACC/AHA 2005<sup>(9)</sup>, considera que el cilostazol (100 mg oral 2 veces al día) es una terapia eficaz para mejorar los síntomas e incrementar la distancia de marcha en pacientes con enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores y claudicación intermitente, y que se debería considerar en todos los pacientes en los que su claudicación condiciona su estilo de vida, siempre que no haya insuficiencia cardiaca (recomendación clase I, nivel de evidencia A). Considera a la pentoxifilina (400 mg 3 veces al día) como alternativa de 2ª línea de cilostazol para mejorar la distancia caminada en pacientes con claudicación intermitente (recomendación clase IIb, nivel de evidencia A), su efectividad clínica es marginal y no está bien establecida (recomendación clase IIb, nivel de evidencia C).
3. La guía del American College of Chest Physicians 2008<sup>(10)</sup>, recomienda el uso de cilostazol en pacientes con claudicación intermitente moderada-severa que no responden a terapia de ejercicio y que no son candidatos a intervención quirúrgica o cateterización (recomendación grado 1A) y no utilizarlo en pacientes con grados de claudicación menos incapacitante (recomendación grado 2A). No recomiendan usar pentoxifilina (recomendación grado 2B).
4. En 2008 se publicó una revisión en la revista *Prescrire*<sup>(11)</sup>, en ella se concluye que la eficacia demostrada no es suficiente frente a los riesgos derivados del uso de cilostazol (arritmias) y las complicaciones relacionadas con sus interacciones farmacológicas. Mejor aplicar el tratamiento habitual: dejar de fumar, ejercicio físico regular y un antiagregante plaquetario.



### 5. Otros informes GENESIS o de los Comités Evaluadores de las CCAA:

En el informe GENESIS del Hospital Virgen del Rocío<sup>(12)</sup>, no lo incluyen por estar indicado en una patología que no se atiende desde la hospitalización o las unidades de día.

En la Corporació de Salut del Maresme i la Selva<sup>(13)</sup>, no lo incluyen en la guía farmacoterapéutica ni en la guía de atención primaria por insuficiente evidencia de mayor seguridad que la terapéutica disponible.

Los Comités Evaluadores de Nuevos Medicamentos en el ámbito de la Atención Primaria del ICS<sup>(14)</sup>, Osakidetza<sup>(15)</sup> y SNS<sup>(16)</sup> consideran que cilostazol no supone un avance terapéutico (demasiados riesgos para muy poca eficacia).



## 6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos <sup>(1)</sup>

Las reacciones adversas más frecuentemente referidas en los ensayos clínicos fueron cefalea (en >30%), diarrea y heces anormales (en >15%). Estas reacciones fueron habitualmente de intensidad leve a moderada, siendo a veces aliviadas mediante una reducción de la dosis.

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuente Poco frecuente Raras  No conocida	Equimosis Anemia Aumento del tiempo de sangría, trombocitemia Tendencia a hemorragias, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica			pulmonar, hemorragia muscular, hemorragia del tracto respiratorio, hemorragia subcutánea
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuente	Reacción alérgica			
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuente Poco frecuente No conocida	Edema (periférico, facial) Hiperglicemia, diabetes mellitus Anorexia			
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuente	Ansiedad			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuente Frecuente Poco frecuente No conocida	Cefalea Vértigo Insomnio, sueños anormales Paresia, hipoestesia			
<i>Trastornos oculares</i>	No conocida	Conjuntivitis			
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	No conocida	Tinnitus			
<i>Trastornos cardíacos</i>	Frecuente  Poco frecuente	Palpitación, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares Infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope			
<i>Trastornos vasculares</i>	Poco frecuente  No conocida	Hemorragia ocular, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia inespecífica, hipotensión ortostática Sofocos, hipertensión, hipotensión, hemorragia cerebral, hemorragia			
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuente Poco frecuente No conocida				Rinitis, faringitis Disnea, neumonía, tos Neumonía intersticial
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuente Frecuente  Poco frecuente				Diarrea, heces anormales Náusea y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal Gastritis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	No conocida				Hepatitis, función hepática anormal, ictericia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuente No conocida				Erupción, prurito Eccema, erupciones cutáneas, síndrome Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, urticaria
<i>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Poco frecuente				Mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Raro  No conocida				Insuficiencia renal, función renal anormal Hematuria, polaquiuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuente Poco frecuente No conocida				Dolor torácico, astenia Escalofríos fiebre, malestar, dolor
<i>Exploraciones complementarias</i>	No conocida				Aumento de los niveles de ácido úrico, aumento de urea en sangre, aumento de creatinina en sangre

### 6.2. Ensayos clínicos comparativos de seguridad <sup>(7,17)</sup>

A petición de la FDA, se realizó el estudio CASTLE <sup>(7,17)</sup>, estudio en fase IV, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la seguridad a largo plazo (3 años) en 1.899 pacientes con enfermedad arterial periférica. La variable principal era la mortalidad por cualquier causa y como secundarias, la mortalidad cardiovascular y la tolerancia a cilostazol.

*Criterios de inclusión:* ≥ 17 años, claudicación intermitente secundaria a enfermedad arterial periférica. *Criterios de exclusión:* embarazo, lactancia, tratamiento previo o actual con cilostazol, uso de medicamentos en investigación en los 30 días previos, consumo de zumo de pomelo, insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes podían estar tomando aspirina, clopidogrel, pentoxifilina o anticoagulantes, o haber tenido historia previa de insuficiencia cardíaca. La dosis inicial de cilostazol era 100 mg cada 12 horas que se podía reducir a 50 mg/12 h según tolerancia.

El estudio se suspendió prematuramente debido a que el número de muertes era inferior al

previsto en el protocolo del ensayo (a los 34 meses, 80 muertes, y estaban previstas 196) y a la alta tasa de abandonos (>60%).

Se realizó el análisis por ITT en 1.435 pacientes (717 con cilostazol y 718 con placebo) que hubieran recibido al menos 1 dosis de medicación del estudio y se hubiera realizado seguimiento tras > 30 días después de suspenderla. Fallecieron 49 pacientes en el grupo de cilostazol y 52 en el de placebo, mortalidad a los 36 meses de 8,9% (IC95%: 6,3-11,5%) con cilostazol y 10,6% (IC95%: 7,2-13,9%) con placebo, hazard ratio para el riesgo de muerte de cilostazol comparado con placebo de 0,939 (IC95%: 0,633-1,392).

Abandonaron el estudio por efectos adversos, 161 pacientes (22,5%) del grupo de cilostazol comparado con 107 (14,9%) pacientes del grupo placebo. La incidencia de fallo cardiaco congestivo fue más alta en el grupo placebo y la incidencia de palpitaciones, diarrea, edema periférico y cefalea fue mayor en el grupo de cilostazol.

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Cilostazol (N= 717) n (%)	Placebo (N= 718) n (%)	Total (N= 1435) n (%)
Total Number of Deaths During the Study	49	52	101
Primary Event Causing Death			
Myocardial Infarction	6 (0.8%)	5 (0.7%)	11 (0.8%)
Stroke	1 (0.1%)	4 (0.6%)	5 (0.3%)
Sudden Death	3 (0.4%)	5 (0.7%)	8 (0.6%)
Other <sup>a</sup>	39 (5.4%)	38 (5.3%)	77 (5.4%)
Unknown	0	0	0
Relationship of Death to Study Treatment			
Unrelated	37 (5.2%)	43 (6.0%)	80 (5.6%)
Not Likely	12 (1.7%)	8 (1.1%)	20 (1.4%)
Possible	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Probable	0	0	0
Definite	0	0	0
Unknown	0	0	0

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Cilostazol (N= 717) n (%)	Placebo (N= 718) n (%)	Total (N= 1435) n (%)
Total Number of AEs Resulting in Treatment Discontinuation	161	107	268
Number of Subjects With at Least 1 AE Resulting in Treatment Discontinuation	161 (22.5%)	107 (14.9%)	268 (18.7%)
Cardiac Disorders	40 (5.6%)	42 (5.8%)	82 (5.7%)
Cardiac Failure Congestive	19 (2.6%)	24 (3.3%)	43 (3.0%)
Palpitations	8 (1.1%)	0	8 (0.6%)
Coronary Artery Disease	0	6 (0.8%)	6 (0.4%)
Tachycardia	6 (0.8%)	0	6 (0.4%)
Atrial Fibrillation	4 (0.6%)	1 (0.1%)	5 (0.3%)
Gastrointestinal Disorders	32 (4.5%)	17 (2.4%)	49 (3.4%)
Diarrhoea	20 (2.8%)	5 (0.7%)	25 (1.7%)
General Disorders and Administration Site Conditions	11 (1.5%)	4 (0.6%)	15 (1.0%)
Oedema Peripheral	8 (1.1%)	0	8 (0.6%)
Nervous System Disorders	29 (4.0%)	8 (1.1%)	37 (2.6%)
Headache	15 (2.1%)	2 (0.3%)	17 (1.2%)
Dizziness	5 (0.7%)	0	5 (0.3%)
Vascular Disorders	9 (1.3%)	12 (1.7%)	21 (1.5%)
Peripheral Vascular Disorder	4 (0.6%)	5 (0.7%)	9 (0.6%)
Intermittent Claudication	2 (0.3%)	4 (0.6%)	6 (0.4%)

Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety sample. An AE was considered treatment emergent if it began after the start of the study drug treatment, or if the event was continuous from baseline and was serious, study drug related, or resulted in death, discontinuation, interruption, or reduction of study therapy. The total number of AEs counted all adverse events for subjects. Subjects may have more than 1 adverse event per body system and preferred term. At each level of subject summarization, a subject was counted once if he/she reported on or more events.

En los ensayos comparativos frente a pentoxifilina<sup>(6,7)</sup>, se observó un mayor porcentaje de retirada del estudio por efectos adversos con cilostazol frente a pentoxifilina o placebo, siendo los efectos adversos más frecuentes, cefalea, diarrea y palpitaciones. Ver en apartado 5.1.

### 6.3. Precauciones de empleo <sup>(1)</sup>

#### 6.3.a. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al cilostazol o a alguno de sus excipientes
- Insuficiencia renal grave: aclaramiento de creatinina  $\leq 25$  ml/min
- Insuficiencia hepática moderada o grave
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Embarazo
- Pacientes con cualquier predisposición conocida a las hemorragias (p. ej., úlceras pépticas activas, hemorragia cerebral, retinopatía diabética proliferativa, hipertensión arterial mal controlada)
- Pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ectopia ventricular multifocal, así como pacientes con prolongación del intervalo QTc,

#### 6.3.b. Precauciones generales y en poblaciones específicas de pacientes

- Se recomienda advertir a los pacientes que informen sobre cualquier episodio de hemorragia o aparición de hematomas durante el tratamiento. Si hemorragia en retina, suspender el cilostazol.
  - Debido al efecto antiagregante del cilostazol, en caso de intervención quirúrgica programada, discontinuar 5 días antes el tratamiento con cilostazol.
  - Se han descrito casos raros pero algunos fatales de trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica. Se recomienda practicar un recuento hemático en caso de sospecha de infección o cualquier otro indicio de discrasia sanguínea.
  - Precaución en pacientes con ectopia auricular o ventricular, o fibrilación o flutter auricular.
  - Precaución en pacientes con tratamiento hipotensor debido a la posibilidad de un efecto hipotensivo aditivo con una taquicardia refleja.
  - Precaución si tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de CYP3A4 y CYP2C19 o sustratos de CYP3A4, ver apartado 6.2.c.
  - El tabaquismo dio lugar a un incremento de la exposición del cilostazol del 20%
- **Insuficiencia hepática:** No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve. No hay datos en insuficiencia hepática moderada o grave, contraindicado en estos casos dado que cilostazol es metabolizado extensamente por enzimas hepáticos.
- **Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina  $> 25$  ml/min. Contraindicado si aclaramiento de creatinina  $\leq 25$  ml/min.
- **Niños:** La seguridad y eficacia en niños aún no han sido establecidas.
- **Embarazo y lactancia:** No existen datos sobre el uso de cilostazol en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. No utilizar en el embarazo. No se recomienda la lactancia, en estudios en animales se observó el paso de cilostazol a la leche materna aunque se desconoce la excreción en leche humana.

#### 6.3.c. Interacciones

El cilostazol se metaboliza de forma muy importante por el citocromo P450 y, en concreto, por la

isoforma CYP3A4 y en menor medida por la CYP2C19. Por tanto, debe tenerse en cuenta la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4 (macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasa) o CYP2C19 (inhibidores de la bomba de protones). La eritromicina aumenta el AUC del cilostazol hasta en un 74%, el diltiazem un 44%, el ketoconazol un 50%, y el omeprazol un 26%, lo que puede condicionar la aparición de toxicidad.

Precaución en la administración concomitante con sustratos del CYP3A4 con estrecho margen terapéutico. Cilostazol aumenta el AUC de lovastatina en más del 70%, precaución en administración concomitante con simvastatina.

No se ha evaluado el efecto de los inductores de CYP3A4 y CYP2C19 (carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipérico) sobre la farmacocinética de cilostazol.

## 7.- AREA ECONÓMICA

### 7.1. Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental

A los PVC aplicados al Hospital Clínico Universitario de Valladolid, cilostazol 100 mg/12 h supone 0,77 €/día y 23,09 €/mes frente a pentoxifilina 400mg/8 h que supone 0,29 €/día y 8,72 €/mes.

No procede el cálculo del coste eficacia incremental.

### 7.2. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual

No se ha efectuado una solicitud por parte de Angiología y Cirugía Vasculard con lo que desconocemos el número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.

Si se sustituyera el consumo hospitalario de pentoxifilina para pacientes hospitalizados a cilostazol en nuestro hospital supondría 330 € al mes y 3.962 € al año frente a 124 € al mes y 1.493 € al año con pentoxifilina. Aunque esta situación sería ficticia dado que cilostazol no se puede utilizar en ICC.

A lo largo del año 2010 se han prescrito 719 envases de cilostazol en el Área de Atención Especializada del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, que ha supuesto un importe facturado de 25.143 € (fuente de datos: Concyliya). El importe habría supuesto 6.241 € si hubiera sido prescripción de pentoxifilina. La introducción de este medicamento en el Hospital supondría principalmente impacto económico a nivel de atención primaria. Cilostazol es de 3 a 4 veces más caro que pentoxifilina a PVP.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES

### 8.1. Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa III. Indicado para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes con claudicación intermitente, que no padecen de dolor en reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica.

- En los ensayos clínicos comparativos de cilostazol frente a placebo y en el metaanálisis de la Cochrane, se observa una mejora estadísticamente significativa en la DCA y DCI, aunque no se constata en el subgrupo de pacientes diabéticos. No se dispone de evidencia de reducción de eventos cardiovasculares o mejoría sobre la calidad de vida.
- En los ensayos clínicos comparativos de cilostazol frente a pentoxifilina y placebo, los datos no son concluyentes. En uno de los ensayos, se observa una mejora estadísticamente significativa en la DCA y DCI de cilostazol frente a pentoxifilina y placebo pero en otros dos, no se observan diferencias.
- Respecto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes con cilostazol y con una frecuencia estadísticamente superior a pentoxifilina y placebo son cefalea, diarrea y palpitaciones. En los ensayos clínicos, destaca el elevado número de abandonos de tratamiento, de 27 a 35% a las 24 semanas y mayor del 60% a los 3 años de tratamiento con cilostazol, principalmente, debido a efectos adversos.
- Está contraindicado en insuficiencia cardíaca, en pacientes con predisposición a hemorragias o con antecedentes de determinadas arritmias. Se metaboliza por el sistema del citocromo P450 y hay que vigilar las posibles interacciones farmacológicas.
- Las recomendaciones de las guías y documentos de consenso son contradictorias, en unas lo sitúan como alternativa en los pacientes con claudicación intermitente moderada-severa que no mejoran con el tratamiento estándar (ejercicio, dejar de fumar y antiagregación plaquetaria), y en otras no recomiendan su uso debido a la falta de evidencia que demuestre una buena relación coste/efectividad.
- El cilostazol supone un gasto superior a pentoxifilina con impacto económico principalmente en atención primaria.

## 8.2. Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital

Propuesta de **No Inclusión** en Guía Farmacoterapéutica.

El estándar de tratamiento de la claudicación intermitente continúa siendo la modificación de los factores de riesgo cardiovasculares: abandono del hábito de fumar, programa de ejercicios reglados, el tratamiento antiagregante plaquetario, el tratamiento de la reducción de lípidos y el control de la presión arterial y la diabetes. La evidencia científica del cilostazol no es concluyente, sobre todo en el ámbito hospitalario y a corto plazo como es el caso de la hospitalización tras cirugía vascular, el perfil de seguridad es desfavorable (efectos secundarios en tratamiento prolongado, potencial de interacciones y contraindicación en insuficiencia cardíaca). La pentoxifilina presenta unas evidencias controvertidas, pero podría seguir siendo una alternativa con mayor experiencia de uso y un perfil de efectos adversos conocido a largo plazo.

**Equivalente Terapéutico** para la indicación solicitada: Pentoxifilina 400 mg/8 h VO.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Pletal® (Cilostazol). Laboratorios Otsuka Pharmaceutical S.A., Marzo-2009.
2. Ficha de medicamento de Hemovas® (Pentoxifilina). Laboratorios Robert S.A., Marzo-1979. Extraído del BOT PLUS del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
3. Ficha de medicamento de Praxiline® (Naftidrofurilo). Laboratorios Faes Farma, Junio-1979. Extraído del BOT PLUS del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
4. Ficha de medicamento de Lofton® (Buflomedilo). Laboratorios Noventure, Octubre-1980. Extraído del BOT PLUS del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
5. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol para pacientes con enfermedad arterial periférica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. Am J Med 2000; 109:523-530.
7. Public Assessment Report. Mutual recognition procedure. Pletal. Scientific discusión: Medicines and healthcare products regulatory agency (UK); 2007. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pla/documents/websiteresources/con020797.pdf>.
8. Scottish Medicines Consortium. Cilostazol 100 mg tablets (Pletal®). Re-submission 4 October 2005. En: <http://www.scottishmedicines.org.uk>.
9. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): executive summary: a collaborative report from the American Association for Vascular surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2006;113:1474-1547.
10. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:815S-843S.
11. Cilostazol (Pletal®). Claudicación intermitente: trop peu d'efficacité, trop de risques. La Revue Prescrire 2008; 28 (302):886-890.
12. Cilostazol. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen del Rocío. Octubre-2009.
13. Cilostazol. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Corporació de Salut del Maresme i la Selva. Septiembre-2010.
14. Cilostazol. Informe del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del Institut Català de la Salut. Abril-2010.
15. Cilostazol. Informe del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del Osakidezta. Noviembre-2009
16. Cilostazol. Informe del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del Servicio Navarro de Salud. Noviembre-2009.
17. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: The CASTLE study (Cilostazol: a study in long-term effects). J Vasc Surg 2008;47:330-336.