



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 de junio de 2013
EMA/423411/2013

La Agencia Europea de Medicamentos recomienda restringir el uso de medicamentos que contienen cilostazol

El 22 de marzo de 2013, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos recomendó limitar el uso de medicamentos que contienen cilostazol en el tratamiento de la claudicación intermitente (una enfermedad en la que el insuficiente riego sanguíneo de los músculos de las piernas provoca dolor y afecta a la capacidad para caminar) con una serie de nuevas medidas destinadas a delimitar una población de pacientes en la cual se obtengan beneficios clínicos, minimizando a la vez riesgos importantes.

Las recomendaciones se hicieron tras una revisión de las pruebas disponibles actualmente, las cuales indicaban que los beneficios moderados de estos medicamentos, es decir, su capacidad para incrementar la distancia recorrida por los pacientes, solo superan a los riesgos, en especial los riesgos de efectos adversos para el corazón o de hemorragias graves, en un subgrupo limitado de pacientes.

Los medicamentos que contienen cilostazol se comercializan en la UE con los nombres de Pletal y Ekistol.

El Comité recomendó que solo se utilizase cilostazol en pacientes cuyos síntomas no hayan mejorado a pesar de haber realizado modificaciones del estilo de vida, como ejercicio físico, una dieta saludable y abandono del hábito de fumar. Además, no deben utilizarse medicamentos que contienen cilostazol en pacientes con antecedentes de taquiarritmia (ritmo cardíaco rápido y anómalo) grave, angina de pecho inestable, infarto de miocardio o cirugía de derivación coronaria recientes o que reciban uno o más medicamentos antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, como aspirina y clopidogrel.

Los médicos deben revisar los tratamientos de sus pacientes en la siguiente visita de seguimiento y valorar la idoneidad de continuar con cilostazol.

A continuación se detallan las recomendaciones para los pacientes y para los profesionales sanitarios.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) solicitó al CHMP que realizara una evaluación de estos medicamentos, después de recibir algunos informes de sospecha de efectos adversos graves, en especial cardíacos, así como de casos de hemorragia grave.

El CHMP examinó los datos disponibles de los ensayos clínicos sobre beneficios y riesgos de estos medicamentos, facilitados por las empresas que los comercializan, así como la información publicada en la literatura científica, informes de sospecha de efectos adversos, estudios de farmacovigilancia y



estudios experimentales antes de hacer estas recomendaciones. A continuación se detalla la información sobre los estudios y las conclusiones del CHMP.

La recomendación del CHMP se remitió a la Comisión Europea, que la aprobó y adoptó una decisión legalmente vinculante para toda la Unión Europea (UE) el 24 de junio de 2013.

Información para los pacientes

- El cilostazol se utiliza en el tratamiento de la claudicación intermitente, una enfermedad en la que caminar se vuelve difícil y doloroso debido a problemas en la circulación sanguínea arterial de las piernas. Los medicamentos que contienen cilostazol se comercializan en la UE con los nombres de Pletal y Ekistol.
- La Agencia ha recomendado algunas restricciones en el uso de cilostazol. Si está usted tomando medicamentos que contienen cilostazol, debe solicitar una cita no urgente con su médico para revisar el tratamiento.
- El médico le indicará si debe continuar tomando cilostazol, dejar de tomarlo o cambiar la dosis que toma. La recomendación será distinta para cada paciente, en función de factores como las opciones de estilo de vida que podrían mejorar su enfermedad, si ha notado una mejoría de los síntomas desde que empezó a tomar cilostazol, si ha tenido recientemente problemas cardíacos y qué otros medicamentos esté tomando.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Información para los profesionales sanitarios

Los profesionales sanitarios deben seguir estas recomendaciones:

- El cilostazol debe utilizarse en la claudicación intermitente solo cuando las modificaciones del estilo de vida (como el abandono del hábito de fumar y programas de ejercicio físico) y otras intervenciones adecuadas no hayan producido una mejora suficiente.
- El tratamiento se iniciaría solo por médicos con experiencia en el tratamiento de la claudicación intermitente, debe revisarse al cabo de 3 meses y se interrumpirá en pacientes que no presenten beneficios clínicamente relevantes.
- No debe administrarse cilostazol a pacientes con angina de pecho inestable, infarto de miocardio o una intervención coronaria (ICP) durante los 6 meses anteriores, ni a pacientes con antecedentes de taquiarritmia grave.
- Tampoco debe administrarse cilostazol a pacientes que tomen concomitantemente aspirina y clopidogrel, así como cualquier otra combinación de dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes adicionales.
- Los médicos prescriptores deben ser conocedores del riesgo de interacciones con cilostazol; la dosis debe reducirse en pacientes que reciban de forma concomitante inhibidores potentes de la CYP3A4 o CYP2C19.
- Cuando sea necesario, los demás profesionales sanitarios deberán derivar a los pacientes a los médicos prescriptores.

Para ver todos los cambios en la información dirigida a los médicos y los pacientes, consulte la pestaña "All documents".

Otras informaciones sobre la evaluación:

Las recomendaciones de la Agencia se basan en una revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que analizó los datos disponibles sobre los beneficios y riesgos del cilostazol.

- Se ha demostrado que el cilostazol aumenta moderadamente la distancia recorrida en comparación con placebo; el metaanálisis de los datos agrupados de 9 ensayos de eficacia en los que participaron 3.122 pacientes indicó un porcentaje de aumento medio respecto al momento basal del 59,4 % para cilostazol comparado con el 24,3 % para placebo. Esto corresponde a un incremento absoluto en la distancia recorrida de 87,4 metros y 43,7 metros, respectivamente (partiendo de una distancia basal de 133 metros). El CHMP concluyó que la magnitud de los beneficios era clínicamente importante en un subgrupo de pacientes y que la respuesta puede evaluarse adecuadamente tras 3 meses de tratamiento.
- Los datos de seguridad procedentes de alrededor de 14.000 notificaciones de sospecha de reacción farmacológica adversa (con una exposición de unos 6 millones de pacientes-año en todo el mundo) y 4.000 acontecimientos en estudios no intervencionistas confirman el perfil de efectos adversos de cilostazol obtenido en los ensayos clínicos. Los casos de hemorragia representan alrededor del 8 % de todas las notificaciones espontáneas. Los acontecimientos cardiovasculares más frecuentes comunicados fueron palpitaciones y taquicardia (en cada caso, alrededor del 5 % del total de notificaciones espontáneas).
- La seguridad cardiovascular a largo plazo de cilostazol se evaluó después de la comercialización en el estudio CASTLE¹, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 1.439 pacientes que recibieron 100 mg de cilostazol dos veces al día (reducidos a 50 mg dos veces al día si era necesario) o placebo. El ensayo, que examinó la mortalidad por cualquier causa como criterio de valoración principal, se interrumpió prematuramente (al cabo de unos 3 años) debido a la alta tasa de abandonos en ambos grupos (397 de 721 pacientes con cilostazol y 391 de 718 pacientes con placebo) y a una tasa de mortalidad mucho más baja de lo esperado. Hubo 49 muertes en el grupo de cilostazol, de las que 12 fueron por trastornos cardíacos y 52 en el grupo placebo (13 por trastornos cardíacos). Cuando se consideró el criterio de valoración compuesto de mortalidad y morbilidad cardíaca (acontecimientos coronarios y cerebrovasculares), se obtuvieron 135 acontecimientos con cilostazol y 153 con placebo. Aunque el diseño y la finalización prematura del estudio limitan las conclusiones que pueden obtenerse, estos resultados reafirman en cierta manera la seguridad cardiovascular del cilostazol.
- El análisis de los datos disponibles indica un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administra cilostazol a pacientes que también estén tomando aspirina y clopidogrel. Sin embargo, las pruebas parecen indicar que el cilostazol solo o en combinación con otro antiagregante plaquetario no incrementa el riesgo de hemorragia.

En conclusión, el CHMP consideró que, aunque la eficacia media del cilostazol es moderada, en un pequeño grupo de pacientes tiene relevancia clínica, en especial para ayudarles a comenzar los programas de ejercicio físico. Aunque las notificaciones de sospecha de reacción farmacológica adversa han planteado algunos problemas de seguridad, no se han corroborado en los datos de los ensayos clínicos (incluido el estudio CASTLE) y sigue siendo posible excluir a los pacientes de alto riesgo en la práctica clínica. El CHMP recomendó en consecuencia un cierto número de medidas encaminadas al uso del cilostazol en la población de pacientes con mayor probabilidad de beneficio y en la cual el riesgo de efectos adversos es bajo.

Referencias bibliográficas.

1. 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.

Más información sobre el medicamento

El cilostazol es un medicamento que se emplea para mejorar la distancia máxima que pueden recorrer los pacientes que presentan claudicación intermitente debido a enfermedad arterial oclusiva periférica (obstrucción y estrechamiento de las arterias de las piernas que provoca una reducción del flujo sanguíneo).

Los medicamentos que contienen cilostazol se han aprobado en la UE por medio de procedimientos nacionales a partir de 2000 y se comercializan en Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y Reino Unido con las marcas Pletal y Ekistol.

El cilostazol actúa bloqueando una enzima denominada fosfodiesterasa de tipo 3, que se encuentra en las paredes arteriales e interviene en varios procesos que afectan a la circulación, como la agregación (aglutinación) de las plaquetas sanguíneas y el estrechamiento de las arterias. Al bloquear la enzima se reducen estas acciones y mejora el flujo sanguíneo, lo que permite al paciente caminar una distancia mayor sin sentir dolor incapacitante.

Más información sobre el procedimiento

La revisión del cilostazol se inició a requerimiento de España, conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) solicitó al CHMP que realizara una evaluación completa de la relación beneficio-riesgo del cilostazol y que emitiera un dictamen sobre si la autorización de comercialización de los productos que contienen cilostazol debía mantenerse, modificarse, suspenderse temporalmente o retirarse en toda la UE.

La solicitud se hizo después de los informes recibidos por la Agencia española sobre efectos adversos cardíacos graves, como casos mortales de infarto de miocardio, angina de pecho y arritmias (latidos irregulares del corazón), así como casos de hemorragias graves, incluida la hemorragia cerebral. Muchos de los pacientes a los que se les había prescrito el medicamento eran más ancianos y tomaban más medicamentos que los pacientes en los que se analizó originalmente antes de su comercialización, lo que podría explicar el aumento del riesgo de efectos secundarios. Se confirmó que muchos de estos pacientes tuvieron que abandonar el medicamento. Además, los beneficios del tratamiento eran moderados.

El dictamen del CHMP se remitió a la Comisión Europea, que adoptó una decisión final aprobando el dictamen el 24 de junio de 2013.