

## Cilostazol: reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo (ref.: 2011/9, mayo)

- Se han notificado casos de sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico asociadas al uso de cilostazol, compatibles con las acciones farmacológicas de cilostazol.
- La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la aparición de reacciones adversas y prestar especial atención a las potenciales interacciones con otros medicamentos.
- La Agencia Europea de Medicamentos va a reevaluar el balance beneficio-riesgo de cilostazol en sus condiciones autorizadas.

Cilostazol se encuentra comercializado en España desde el 1 de abril de 2009 bajo los nombres comerciales de Ekistol® y Pletal®. Su indicación autorizada es la mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente en estadio II de la clasificación de Fontaine (ver ficha técnica de Ekistol® y Pletal®).

Cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa III con propiedades vasodilatadoras y de inhibición de la agregación plaquetaria. Como otros inhibidores de la fosfodiesterasa III también posee a nivel cardiaco efecto inotrópico y cronotrópico positivo.

A raíz de una serie de notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano (SEFV-H) y analizadas por el Centro Autonómico de Farmacovigilancia de Cantabria, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado los datos disponibles sobre las sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágicas, junto con la información aportada por el laboratorio titular de la autorización de comercialización y datos de utilización de cilostazol en España.

La revisión de los casos notificados al SEFV-H indica que una proporción importante de los mismos corresponde a pacientes de edad avanzada (el 70% de los casos son pacientes  $\geq 65$  años; el 41%  $\geq 75$  años).

Entre las reacciones de tipo cardiovascular se incluyen casos, algunos graves, que pueden relacionarse con su efecto inotrópico positivo, como palpitaciones, infarto de miocardio o angina de pecho, o con su efecto cronotrópico positivo arritmogénico, como taquicardia o extrasístole ventricular.

También se han notificado reacciones adversas de tipo hemorrágico en diferentes localizaciones, algunas de ellas graves. En los casos en los que se encuentra disponible información adicional, se ha observado que estos pacientes recibían tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios.

En lo que respecta al perfil de utilización de cilostazol en nuestro medio, los datos analizados indican que el perfil de los pacientes en tratamiento, es diferente al de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos que sustentaron la autorización de comercialización. Así, la mayoría de los pacientes en tratamiento son de edad avanzada (el 42% del pacientes tratados tienen más de 74 años de edad) y muchos de ellos reciben de forma concomitante otros medicamentos susceptibles de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con cilostazol como ácido acetil salicílico y/o clopidogrel, estatinas, inhibidores de la bomba de protones, o antihipertensivos de tipo IECA o ARA-II.

Los medicamentos que interactúan con el metabolismo de cilostazol aumentan sus niveles plasmáticos, lo que potenciaría sus efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos, y por tanto, la posibilidad de aparición de reacciones adversas derivadas de ello. Por otra parte, el uso concomitante de cilostazol con antiagregantes plaquetarios podría potenciar el efecto de estos, aumentando el potencial riesgo de hemorragias.

Todo ello hace complejo el manejo clínico de los pacientes polimedicados que reciben además cilostazol, por lo que es necesario considerar antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo las posibles interacciones con otros tratamientos que recibe el paciente, teniendo en cuenta además que el tratamiento de la claudicación intermitente debe basarse fundamentalmente en el abandono del tabaquismo, el ejercicio físico y un tratamiento antiagregante adecuado.

Próximamente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), llevará a cabo la revisión de todos los datos disponibles acerca del beneficio y los riesgos potenciales de este medicamento. La AEMPS informará de las conclusiones de esta revisión.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Leer detenidamente la ficha técnica de Ekistol® o Pletal®, siguiendo estrictamente las condiciones de uso autorizadas, especialmente en lo que se refiere a indicaciones, posología, contraindicaciones, interacciones y advertencias de uso.
- Prestar especial atención a las potenciales interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos que esté recibiendo el paciente, valorando otras alternativas al cilostazol para el alivio de los síntomas de la claudicación intermitente en caso necesario.