



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 юни 2013 г.
EMA/423411/2013

Европейската агенция по лекарствата препоръчва ограничаване на употребата на лекарствени продукти, съдържащи цилостазол

На 22 март 2013 г. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на Европейската агенция по лекарствата препоръча употребата на лекарствените продукти, съдържащи цилостазол, за лечение на интермитентно накуцване (заболяване, при което лошото кръвоснабдяване на мускулите на краката причинява болка и засяга способността за ходене) да бъде ограничена с редица нови мерки за целева употреба при популацията от пациенти, при които има клинични ползи, и в същото време за свеждане на значимите рискове до минимум.

Препоръките са следствие от преразглеждане на наличните към момента доказателства, които показват, че умерените ползи от тези лекарства, т.е. способността им да увеличават разстоянието, което пациентите са в състояние да изминат, превишават рисковете, по-специално рисковете от нежелани лекарствени реакции, засягащи сърцето, или сериозно кървене, само в ограничена подгрупа от пациенти.

Лекарствени продукти, съдържащи цилостазол, се предлагат в ЕС под имената Pletal и Ekistol.

Комитетът препоръчва цилостазол да се използва само при пациенти, чиито симптоми не са се подобрили въпреки промени в начина на живот като физически упражнения, здравословно хранене и спирание на тютюнопушенето. В допълнение, лекарствените продукти, съдържащи цилостазол, не трябва да се използват при пациенти, които са претърпели тежка тахикардия (ускорен и неправилен сърдечен ритъм), прекарвали са наскоро нестабилна стенокардия, инфаркт или операция за байпас или вземат две или повече антитромбоцитни или антикоагулантни лекарства, например аспирин и клопидогрел.

Лекарите трябва да преразгледат състоянието на пациентите на следващия им рутинен преглед и да оценят доколко лечението с цилостазол продължава да бъде подходящо.

Подробни препоръки за пациентите и медицинските специалисти са представени по-долу.



Испанската агенция по лекарствата и здравните продукти (AEMPS) поиска CHMP да извърши преразглеждане на тези лекарствени продукти след редица съобщения за сериозни подозирани нежелани лекарствени реакции, в частност засягащи сърцето, както и случаи на сериозно кървене.

Преди изготвяне на препоръките си CHMP разгледа наличните данни от клинични изпитвания относно ползите и рисковете от лекарствените продукти, предоставени от фирмите, които ги предлагат на пазара, както и данни от научната литература, съобщения за подозирани нежелани лекарствени реакции, постмаркетингови проучвания и експериментални проучвания. Повече информация за проучванията и заключенията на CHMP са предоставени по-долу.

Препоръката на CHMP е изпратена на Европейската комисия, която я одобри и прие правнообвързващо решение за Европейския съюз (ЕС) на 24 юни 2013 г.

Информация за пациентите

- Цилостазол (*cilostazol*) се използва за лечение на интермитентно накуцване – заболяване, при което ходенето става болезнено и трудно поради проблеми с циркулацията на кръвта в артериите на краката. Лекарствени продукти, съдържащи цилостазол, се предлагат в ЕС под имената Pletal и Ekistol.
- Агенцията препоръчва някои ограничения върху употребата на цилостазол. Ако приемате лекарствени продукти, съдържащи цилостазол, трябва да си уговорите (без да е спешно) консултация с Вашия лекар, за да преразгледа лечението Ви.
- Вашият лекар ще ви посъветва дали да продължите, да спрете приема на цилостазол или да промените приеманата доза. Съветите са различни за всеки пациент в зависимост от фактори като начин на живот, което би могло да подобри заболяването, дали симптомите за ходене са се подобрили, откакто приемате цилостазол, дали наскоро сте имали проблеми със сърцето и какви други лекарства приемате.
- Ако имате въпроси, трябва да се свържете с вашия лекар или фармацевт.

Информация за медицинските специалисти

Медицинските специалисти трябва да спазват следните препоръки:

- Цилостазол трябва да се използва само за интермитентно накуцване, ако промяна в начина на живот (включително спиране на тютюнопушенето и програми за физически упражнения) и други подходящи интервенции сами по себе си не са довели до задоволителна полза.
- Лечението трябва да се започва само от лекари с опит в лечението на интермитентно накуцване и следва да бъде преразгледано след три месеца. Лечението трябва да бъде спряно при пациенти, които не са показали клинично значима полза.
- Цилостазол не трябва да се прилага при пациенти, които имат нестабилна стенокардия или които през последните шест месеца са имали миокарден инфаркт или коронарна интервенция (PCI), както и при пациенти с анамнеза за остра тахикардия.

- Цилостазол не трябва да се прилага и на пациенти, приемащи аспирин и клопидогрел или друга комбинация от две или повече -допълнителни антитромбоцитни или антикоагулантни лекарства.
- Лекарите трябва да бъдат предупредени за риска от взаимодействия с цилостазол; дозата трябва да бъде намалена при пациенти, които приемат и мощни инхибитори на CYP3A4 или CYP2C19.
- Другите медицински специалисти трябва да насочват пациентите към лекуващия лекар в зависимост от случая.

За пълни подробности относно промените в информацията за лекарите и пациентите, вижте раздела „Всички документи“.

Повече информация за оценката:

Препоръките на Агенцията се основават на преглед от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP), който разглежда наличните данни за ползите и рисковете от цилостазол.

- Доказано е, че в сравнение с плацебо цилостазол води до умерено увеличаване на пешеходното разстояние; мета-анализ на сборни данни за конкретния пациент от девет изпитвания за ефикасност при 3122 пациенти показват средно увеличение в проценти от изходното ниво от 59,4% за цилостазол в сравнение с 24,3% за плацебо. Това отговаря на абсолютно увеличаване на пешеходното разстояние от съответно 87,4 метра и 43,7 метра (от изходна позиция от около 133 метра). CHMP заключава, че степента на ползата е клинично важна в определена подгрупа от пациенти и повлияването може да бъде подходящо оценявано след три месеца от лечението.
- Данните за безопасност от почти 14 000 съобщения за подозирани нежелани лекарствени реакции (в контекста на експозиция на над 6 милиона пациенто-години в целия свят) и 4000 събития в неинтервенционни проучвания потвърждават известния профил на нежелани лекарствени реакции от цилостазол от клиничните изпитвания. Около 8% от спонтанните съобщения представляват случаи на кървене. Най-често съобщаваните сърдечносъдови събития са сърцебиене и тахикардия (всяко около 5% от всички спонтанни съобщения).
- Дългосрочната сърдечносъдова безопасност на цилостазол е проучена след пускане на пазара в проучването CASTLE¹, рандомизирано двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване при 1439 пациенти, лекувани с цилостазол 100 mg два пъти дневно (ако е необходимо, дозата се намалява на 50 mg два пъти дневно) или с плацебо. Изпитването, което проучва смъртността по всякакви причини като първична крайна точка, е прекратено рано (след около 3 години), поради високия процент на отпадане в двете групи (397 от 721 пациенти, лекувани с цилостазол, и 391 от 718 пациенти, приемащи плацебо) и поради много по-ниската смъртност от очакваното. В групата, лекувана с цилостазол, са съобщени 49 смъртни случая, от които 12 се дължат на сърдечни заболявания, а в плацебо групата съобщените смъртни случаи са 52 (13 поради сърдечни заболявания). При разглеждането на съставна крайна точка на сърдечна заболяемост (коронарни и мозъчносъдови събития) и смъртност е имало 135 събития с цилостазол и 153 с плацебо. Въпреки че дизайнът и предсрочното прекратяване на проучването ограничават заключенията, които могат да бъдат направени, тези резултати

дават известна увереност по отношение на сърдечносъдовата безопасност, свързана с цилостазол.

- Анализ на наличните данни показва повишен риск от кървене, когато цилостазол се дава на пациенти, приемащи също аспирин и клопидогрел. Данните обаче показват, че цилостазол, прилаган самостоятелно или в комбинация с друго антитромбоцитно лекарство, не увеличава риска от кървене.

В заключение CHMP счита, че средната ефикасност на цилостазол е умерена, но има малка група от пациенти, при които лекарството е от клинично значение, като не на последно място им помага да започнат програми за двигателна активност. Въпреки че съобщения за подозирани нежелани лекарствени реакции повдигат известни опасения за безопасността, те не са подкрепени с доказателства в данните от клинични изпитвания (включително проучването CASTLE) и остава възможно изключването на пациентите с висок риск в клиничната практика. Поради това CHMP препоръчва редица мерки за целева употреба на цилостазол в популацията от пациенти, при които има най-голяма вероятност от полза от лечението и при които рискът от нежелани лекарствени реакции е нисък.

Източници.

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.

Повече за лекарството

Цилостазол е лекарство, което се използва за подобряване на пешеходното разстояние при пациенти с интермитентно накуцване поради периферна артериална обструктивна болест (запушване и стесняване на артериите на крайниците, водещо до намален кръвоток).

Лекарствени продукти, съдържащи цилостазол, са одобрени в ЕС чрез национални процедури от 2000 г. и се предлагат във Франция, Германия, Италия, Испания, Швеция и Обединеното кралство под свободно избраните имена Pletal и Ekistol.

Цилостазол действа, като блокира ензима фосфодиестераза тип 3, който се намира в стените на артериите и участва в различни процеси, засягащи циркулацията, включително агрегация (слепване заедно) на тромбоцити в кръвта и стесняване на артериите. Блокирането на ензима намалява тези действия и подобрява кръвотока, позволявайки на пациентите да изминават по-дълго разстояние без осакатяваща болка.

Повече за процедурата

Преразглеждането на цилостазол е предприето по искане на Испания съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО.

Испанската агенция по лекарствата и здравните продукти (AEMPS) поиска CHMP да извърши пълна оценка на съотношението полза-риск за цилостазол и да излезе със становище дали

разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи цилостазол, трябва да бъдат запазени, променени, спрени или оттеглени в рамките на ЕС.

Искането е следствие от съобщенията на Испанската агенция за сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи сърцето, включително фатални сърдечни пристъпи, стенокардия и аритмия (неправилен сърдечен ритъм), както и случаи на сериозно кървене, включително кървене в мозъка. Повечето пациенти, на които е предписано лекарството, са много по-възрастни и приемат повече лекарства, отколкото тези, при които лекарството първоначално е тествано преди пускане на пазара, което може да обясни повишения риск от нежелани лекарствени реакции. Има данни, че много от тези пациенти е трябвало да спрат приема на лекарството. В допълнение, ползите от лечението са умерени.

Становището на CHMP е изпратено на Европейската комисия, която издава окончателно решение за одобрение на становището на 24 юни 2013 г.