



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24. června 2013  
EMA/423411/2013

## Evropská agentura pro léčivé přípravky doporučuje omezit použití léčivých přípravků obsahujících cilostazol

Dne 22. března 2013 doporučil Výbor pro humánní léčivé přípravky agentury (CHMP), aby použití léčivých přípravků obsahujících cilostazol v léčbě intermitentní klaudikace (stavu, kdy nedostatečné krevní zásobením svalů dolních končetin způsobuje bolest a ovlivňuje schopnost chůze) bylo pomocí nových opatření omezeno. Tato opatření spočívají v zacílení na populaci pacientů, u kterých je léčba klinicky přínosná, a současné minimalizaci závažných rizik.

Doporučení vycházela z přezkoumání stávajících důkazů, které naznačují, že mírné přínosy těchto léčivých přípravků, tj. jejich schopnost zvýšit vzdálenost, kterou pacient ujde, převyšují jejich rizika, zejména rizika nežádoucích účinků postihujících srdce nebo závažného krvácení, pouze v omezené podskupině pacientů.

Léčivé přípravky obsahující cilostazol jsou v EU dostupné pod názvy Pletal a Ekistol.

Výbor CHMP doporučil, aby se cilostazol používal pouze u pacientů, u kterých se symptomy nezlepšily ani přes předchozí úpravu životního stylu, jako je fyzické cvičení, zdravá strava a ukončení kouření. Dále by se léčivé přípravky obsahující cilostazol neměly používat u pacientů, kteří trpí závažnou tachyarytmií (rychlým, abnormálním srdečním rytmem) nebo v nedávné době prodělali nestabilní anginu pectoris, infarkt myokardu nebo chirurgický výkon bypassu, nebo u pacientů, kteří užívají souběžně dva nebo více protisrážlivých nebo antikoagulačních přípravků, jako je aspirin a klopidoogrel.

Lékaři by měli při následující pravidelné návštěvě prohlédnout své pacienty a posoudit vhodnost další léčby cilostazolem.

Podrobné informace pro pacienty a zdravotnické pracovníky jsou uvedeny níže.

Španělská agentura pro léčivé přípravky a zdravotnické prostředky (AEMPS) požádala výbor CHMP, aby provedl přezkoumání těchto léčivých přípravků v souvislosti s několika hlášeními o podezření na závažné nežádoucí účinky, zejména srdeční příhody a případy závažného krvácení.

Před vydáním doporučení výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje z klinických studií o poměru přínosů a rizik léčivých přípravků, které poskytly společnosti dodávající tyto přípravky na trh, jakož i údaje z odborné literatury, hlášení o podezření na nežádoucí účinky, studií po uvedení přípravku na trh a experimentálních studií. Podrobnější informace o studiích a závěrech výboru CHMP jsou uvedeny níže.

Doporučení výboru CHMP bylo zasláno Evropské komisi, která jej schválila a přijala právně závazné rozhodnutí pro celou Evropskou unii (EU) dne 24. června 2013.



## Informace pro pacienty

- Cilostazol se používá k léčbě intermitentní klaudikace, stavu, kdy chůze je obtížná a bolestivá z důvodu nedostatečné cirkulace krve v tepnách dolních končetin. Léčivé přípravky obsahující cilostazol jsou v EU dostupné pod názvy Pletal a Ekistol.
- Agentura doporučila některá omezení použití cilostazolu. Jestliže užíváte léčivé přípravky obsahující cilostazol, měl/a byste si sjednat neurgentní schůzku se svým lékařem k posouzení léčby.
- Váš lékař Vás bude informovat, zda máte pokračovat v užívání cilostazolu, ukončit jeho užívání nebo změnit dávku, kterou užíváte. Pokyny se budou u jednotlivých pacientů lišit v závislosti na faktorech, jako jsou možnosti životního stylu, které by mohly zlepšit Váš stav, zda se Vaše chůze zlepšila od zahájení užívání cilostazolu, zda jste měl/a v nedávné době srdeční obtíže a podle toho, jaké další léčivé přípravky užíváte.
- Pokud máte nějaké otázky, obraťte se na svého lékaře či lékárníka.

## Informace pro zdravotnické pracovníky

Zdravotničtí pracovníci by měli dodržovat tato doporučení:

- Cilostazol by se měl používat u intermitentní klaudikace jen tehdy, jestliže změny životního stylu (včetně ukončení kouření a programů fyzického cvičení) a další vhodná opatření nebyly dostatečně přínosné.
- Terapii by měli zahajovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou intermitentní klaudikace. Lékař by měl léčbu po třech měsících vyhodnotit a u pacientů, u kterých se neprokázal klinicky relevantní přínos, ji ukončit.
- Cilostazol by neměl být podáván pacientům, kteří měli v posledních 6 měsících nestabilní anginu pectoris, infarkt myokardu nebo koronární intervenci (PCI), a pacientům s anamnézou závažné tachyarytmie.
- Dále by cilostazol neměl být podáván pacientům léčeným souběžně aspirinem a klopidogrelem nebo jakoukoliv jinou kombinací dvou nebo více antiagregancií nebo antikoagulancií.
- Předepisující lékaři by si měli být vědomi rizika interakcí s cilostazolem; jeho dávkování by mělo být sníženo u pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A4 nebo CYP2C19.
- Ostatní zdravotničtí pracovníci by měli podle potřeby odkázat pacienty na předepisujícího lékaře.

Kompletní změny informací pro lékaře a pacienty jsou uvedeny pod záložkou „All documents“.

Více informací o hodnocení:

Doporučení agentury jsou založena na přezkoumání Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který zhodnotil dostupné údaje o poměru přínosů a rizik cilostazolu.

- Oproti placebo se u cilostazolu prokázal mírný nárůst vzdálenosti, kterou pacient ujde. Metaanalýza sdružených údajů jednotlivých pacientů z 9 studií účinnosti zahrnujících 3 122 pacientů prokázala průměrný procentuální nárůst z hodnoty na začátku léčby o 59,4 % pro cilostazol, v porovnání s 24,3 % pro placebo. To odpovídá absolutnímu nárůstu vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít, o 87,4 m u cilostazolu a 43,7 m u placebo (s výchozí hodnotou na začátku léčby cca 133 m).

Výbor CHMP došel k závěru, že velikost přínosu byla klinicky významná v podskupině pacientů a odpověď může být přiměřeně hodnocena po třech měsících léčby.

- Bezpečnostní údaje z téměř 14 000 hlášení o podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku (v kontextu celosvětové expozice delší než 6 milionů pacientoroků) a 4 000 příhod v neintervenčních studiích potvrdily známý profil nežádoucích účinků cilostazolu z klinických studií. Případy hemoragie představovaly přibližně 8 % spontánních hlášení. Nejčastěji hlášenými kardiovaskulárními příhodami byly palpitace a tachykardie (každá přibližně 5 % všech spontánních hlášení).
- Dlouhodobá bezpečnost cilostazolu s ohledem na kardiovaskulární příhody byla hodnocena po uvedení na trh v randomizované, dvojitě zaslepené studii CASTLE1, kontrolované placebem a zahrnující 1 439 pacientů, kterým byl podáván cilostazol 100 mg dvakrát denně (v případě nutnosti sníženo na 50 mg dvakrát denně) nebo placebo. Studie, která primárně hodnotila celkovou mortalitu, byla ukončena předčasně (asi po 3 letech) z důvodu vyšší míry předčasného vystoupení ze studie v obou skupinách (397 z 721 pacientů užívajících cilostazol a 391 z 718 pacientů užívajících placebo) a kvůli mnohem nižšímu výskytu mortality, než se očekávalo. Ve skupině s cilostazolem došlo k 49 úmrtím, z nichž 12 bylo v důsledku srdečních poruch, a ve skupině s placebem k 52 úmrtím (13 v důsledku srdečních poruch). Z hlediska souhrnného hodnoceného parametru srdeční morbidit (koronární a cerebrovaskulární příhody) a mortality došlo k 135 případům u cilostazolu a 153 u placeba. Ačkoliv provedení a předčasné ukončení studie omezuje možné závěry, poskytly tyto výsledky určité opětovné ujištění s ohledem na kardiovaskulární bezpečnost cilostazolu.
- Analýza dostupných údajů naznačuje zvýšené riziko hemoragie při podávání cilostazolu pacientům užívajícím souběžně aspirin a klopidoogrel. Důkazy však ukazují, že cilostazol samotný, nebo v kombinaci s jedním dalším protisrážlivým lékem nezvyšuje riziko krvácení.

Na závěr výbor CHMP prohlásil, že ačkoliv je průměrná účinnost cilostazolu mírná, existuje malá skupina pacientů, u kterých je na klinicky významné úrovni, v neposlední řadě tím, že jim pomáhá při zahájení programu fyzického cvičení. Ačkoliv hlášení o podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku vyvolaly určité obavy s ohledem na bezpečnost, nebyly dokázány v údajích z klinických studií (včetně studie CASTLE) a v klinické praxi je nadále možné vyloučit vysoce rizikové pacienty. Proto výbor CHMP doporučil několik opatření s cílem zaměřit použití cilostazolu na populaci, která z něj bude mít největší přínos a u které je riziko nežádoucích účinků nízké.

#### Odkazy

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.

---

#### Více o léčivém přípravku

Cilostazol je lék, který se používá ke zvýšení vzdálenosti, kterou pacient ujde, u pacientů s intermitentní klaudikací z důvodu periferní arteriální obstrukce (ucpání a zúžení artérií v končetinách, vedoucí k nedostatečnému průtoku krve).

Léčivé přípravky obsahující cilostazol jsou registrovány v EU prostřednictvím národních postupů od roku 2000 a jsou dostupné ve Francii, Německu, Itálii, Španělsku, Švédsku a Spojeném království pod smyšlenými názvy Pletal a Ekistol.

Cilostazol působí tak, že inhibuje enzym nazývaný fosfodiesteráza III, který se nachází na stěnách tepen a účastní se mnohých procesů ovlivňujících cirkulaci, včetně agregace (shlukování) krevních destiček a zužování tepen. Inhibice enzymu tyto procesy omezuje a vede ke zlepšení průtoku krve, což umožní pacientům chůzi na delší vzdálenost bez omezující bolesti.

#### **Více o postupu**

Přezkoumání cilostazolu bylo zahájeno na žádost Španělska dle článku 31 směrnice 2001/83/ES.

Španělská agentura pro léčivé přípravky a zdravotnické prostředky (AEMPS) požádala výbor CHMP, aby provedl úplné hodnocení poměru přínosů a rizik cilostazolu a vydal stanovisko k tomu, zda by měla být registrace přípravků obsahujících cilostazol zachována, změněna, pozastavena nebo odebrána v rámci celé EU.

Žádost vznikla na základě hlášení o závažných nežádoucích účincích postihujících srdce, která obdržela španělská agentura AEMPS, včetně fatálních případů srdečního záchvatu, anginy pectoris a arytmií (nepravidelného srdečního tepu), a případů závažného krvácení včetně krvácení do mozku. Mnoho pacientů, jimž byl léčivý přípravek předepsán, bylo pokročilejšího věku a užívalo více léků než pacienti, u kterých byl léčivý přípravek původně testován před uvedením na trh, což může vysvětlovat zvýšené riziko nežádoucích účinků. Bylo zjištěno, že mnoho z těchto pacientů muselo přestat lék užívat. Kromě toho byly přínosy léčby mírné.

Stanovisko výboru CHMP bylo zasláno Evropské komisi, která vydala konečné rozhodnutí potvrzující toto stanovisko dne 24. června 2013.