



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24. juni 2013
EMA/423411/2013

Det Europæiske Lægemiddelagentur anbefaler at begrænse anvendelsen af lægemidler, der indeholder cilostazol

Den 22. marts 2013 anbefalede Det Europæiske Lægemiddelagents Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP), at anvendelsen af lægemidler, der indeholder cilostazol, til behandling af claudicatio intermittens (periodisk halten) - en tilstand, hvor dårlig blodforsyning til musklerne i benene giver smerter og påvirker evnen til at gå - bør begrænses med en række nye tiltag, med henblik på at målrette anvendelsen til en patientpopulation, hvor der er kliniske fordele, og samtidigt minimerer vigtige risici.

Anbefalingerne fulgte en gennemgang af aktuelle data, der indikerer, at disse lægemidlers beskedne fordele, dvs. deres evne til øge den distance, patienterne kan gå, kun hos en begrænset patientundergruppe er større end deres risici, især risiciene for bivirkninger, der påvirker hjertet eller giver alvorlig blødning.

Lægemidler, der indeholder cilostazol, findes i EU under navnene Pletal og Ekistol.

Udvalget anbefalede, at cilostazol kun bør anvendes hos patienter, hvis symptomer ikke mindskes trods forudgående livsstilsændringer, såsom træning, sund kost og rygestop. Derudover bør lægemidler, der indeholder cilostazol, ikke anvendes til patienter, der har lidt af svær tachyarytmi (hurtig, abnorm hjerterytme) eller nylig, ustabil angina, hjerteslag eller bypass-operation, eller som tager to eller flere antitrombocyt- eller antikoagulationslægemidler, såsom aspirin og clopidogrel.

Læger bør udrede deres patienter ved deres næste rutinebesøg og vurdere, om cilostazolbehandlingen fortsat er hensigtsmæssig.

Detaljerede anbefalinger til patienter, læger og sygeplejersker findes nedenfor.

Det spanske agentur for lægemidler og sundhedsprodukter (AEMPS) anmodede CHMP om at udføre en gennemgang af disse lægemidler efter et antal indberetninger om alvorlige, formodede bivirkninger, der især påvirkede hjertet, samt tilfælde af alvorlig blødning.

CHMP undersøgte tilgængelige, kliniske forsøgsdata vedr. fordele og risici ved lægemidlerne, der blev leveret af virksomhederne, som markedsfører disse lægemidler, samt data fra videnskabelig litteratur, indberetninger om formodede bivirkninger, undersøgelser efter markedsføringen og eksperimentelle undersøgelser, før det forelagde sine anbefalinger. Yderligere oplysninger om undersøgelserne og CHMP's beslutninger findes nedenfor.



CHMP's anbefaling blev sendt til Europa-Kommissionen, som godkendte den og vedtog en juridisk bindende beslutning for lande i Den Europæiske Union (EU) den 24. juni 2013.

Oplysninger til patienter

- Cilostazol anvendes til behandling af claudicatio intermittens, en tilstand, hvor gang bliver pinefuld og vanskelig på grund af problemer med blodcirkulationen i benenes arterier. Lægemidler, der indeholder cilostazol, findes i EU under navnene Pletal og Ekistol.
- Agenturet har anbefalet visse begrænsninger i anvendelsen af cilostazol. Hvis du tager lægemidler, der indeholder cilostazol, bør du aftale en ikke-hastende konsultation med din læge for at gennemgå din behandling.
- Lægen vil råde dig til enten at fortsætte med at tage cilostazol, ophøre med at tage cilostazol eller ændre den dosis, som du tager. Rådgivningen vil variere fra patient til patient, afhængigt af faktorer, såsom valg af livsstil, som kan forbedre din tilstand, om dine gangsymptomer er forbedret, siden du begyndte at tage cilostazol, om du for nylig har haft hjerteproblemer, og hvilke andre lægemidler du tager.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.

Oplysninger til sundhedspersonalet

Sundhedspersonalet bør følge disse anbefalinger:

- Cilostazol bør kun anvendes til claudicatio intermittens, når livsstilsændringer (herunder rygestop og træningsprogrammer) og andre passende interventioner alene ikke har givet adækvate fordele.
- Behandling bør kun påbegyndes af læger med erfaring i håndtering af claudicatio intermittens og bør udredes efter tre måneder. Behandling bør afbrydes hos patienter, der ikke har vist klinisk relevante fordele.
- Cilostazol bør ikke gives til patienter, der har ustabil angina, eller som har haft myokardie-infarkt eller en koronarintervention (PCI) inden for de seneste seks måneder, og ej heller til patienter med svær tachyarytmi i anamnesen.
- Cilostazol bør heller ikke gives til patienter, der også modtager både aspirin og clopidogrel eller nogen anden kombination af to eller flere yderligere antithrombocyt- eller antikoagulationslægemidler.
- Ordinerende læger skal være opmærksomme på risikoen for interaktioner med cilostazol. Dosis bør reduceres til patienter, der også tager stærke inhibitorer af CYP3A4 eller CYP2C19.
- Andet sundhedspersonale bør henvise patienter til den ordinerende læge, når det er hensigtsmæssigt.

Den fuldstændige liste over ændringer af oplysninger til læger og patienter fremgår af fanebladet 'Alle dokumenter'.

Yderligere oplysninger om vurderingen:

Agenturets anbefalinger er baseret på en gennemgang foretaget af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), som så på tilgængelige data om fordele og risici ved cilostazol.

- Det er påvist, at cilostazol giver en beskedent forøgelse i gangdistance, sammenlignet med placebo. Metaanalyse af indsamlede, individuelle patientdata fra ni effektivitetsforsøg, der involverede 3122 patienter, viste en gennemsnitlig procentvis forøgelse fra baseline på 59,4 % for cilostazol, sammenlignet med 24,3 % for placebo. Dette svarede til en absolut forøgelse i gangdistance på hhv. 87,4 m og 43,7 m (fra en baseline på ca. 133 m). CHMP besluttede, at fordelens størrelse var klinisk væsentlig hos en undergruppe af patienter, og at responsen på adækvat vis kan vurderes efter tre måneders behandling.
- Sikkerhedsdata fra næsten 14 000 indberetninger om formodede bivirkningsreaktioner fra lægemidler (samlet over 6 millioner patientårs eksponering globalt) og 4 000 hændelser i ikke-interventionsundersøgelser bekræftede den fra kliniske forsøg kendte bivirkningsprofil. Hæmorrhagitilfælde udgjorde ca. 8 % af de spontane indberetninger. De hyppigst indberettede kardiovaskulære hændelser var palpitationer og tachykardi (hver ca. 5 % af samtlige spontane indberetninger).
- Cilostazols kardiovaskulære langtidssikkerhed blev undersøgt efter markedsføringen i CASTLE-undersøgelsen¹, en randomiseret dobbeltblindet, placebo-kontrolleret undersøgelse, der involverede 1439 patienter, som fik cilostazol 100 mg to gange dagligt (om nødvendigt reduceret til 50 mg to gange dagligt) eller placebo. Forsøget, der undersøgte alle grunde til mortalitet som primært endpoint, blev afsluttet før tid (efter ca. 3 år) på grund af en høj frafaldsrate i begge grupper (397 ud af 721 cilostazol-patienter og 391 ud af 718 placebo-patienter) og på grund af en langt lavere mortalitetsrate end forventet. Der var 49 dødsfald i cilostazol-gruppen, hvoraf 12 skyldtes hjerteproblemer, og 52 i placebo-gruppen (13 hjerte). Når et kombineret endpoint for kardial morbiditet (koronare og cerebrovaskulære hændelser) og mortalitet blev betragtet, var der 135 hændelser med cilostazol og 153 med placebo. Selvom undersøgelsens udformning og tidlige afslutning begrænser de konklusioner, der kan drages, giver disse resultater nogen beroligelse med hensyn til sikkerheden ved cilostazol.
- Analyse af tilgængelige data peger på en forøget risiko for hæmorrhagi, når cilostazol gives til patienter, der også tager både aspirin og clopidogrel. Evidensen peger dog på, at cilostazol alene eller kombineret med ét andet antithrombocyt-lægemiddel ikke forøger risikoen for blødning.

CHMP besluttede derfor, at selvom effektiviteten ved cilostazol i gennemsnit er beskedent, er der en lille patientgruppe, hos hvem det har klinisk relevans, ikke mindst ved at hjælpe dem til at påbegynde træningsprogrammer. Selvom indberetninger om formodede bivirkninger ved lægemidlet har rejst nogen bekymring om sikkerheden, er disse ikke blevet underbygget i de kliniske forsøgsdata (herunder CASTLE-undersøgelsen), og det er stadig muligt at udelukke højriskopatienter i den kliniske praksis. CHMP anbefalede derfor et antal foranstaltninger, der målretter anvendelsen af cilostazol mod den population, der med størst sandsynlighed drager fordel heraf, og hos hvem risikoen for bivirkninger er lav.

Referencer.

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.

Andre oplysninger om cilostazol

Cilostazol er et lægemiddel, der anvendes til at forøge gangdistancen hos patienter, der har claudicatio intermittens på grund af perifer, arterieobstruerende sygdom (obstruktion og forsnævring af arterierne i ekstremiteterne, hvilket medfører reduceret blodgennemstrømning).

Lægemidler, der indeholder cilostazol, er blevet godkendt i EU gennem nationale procedurer siden 2000 og kan fås i Frankrig, Tyskland, Italien, Spanien, Sverige og Storbritannien under produktnavnene Pletal og Ekistol.

Cilostazol virker ved at blokere et enzym, der hedder phosphodiesterase type 3, som findes i arterievæggene og er involveret i forskellige processer, der påvirker kredsløbet, herunder aggregation (sammenklumpning) af blodplader og forsnævring af arterierne. Blokering af enzymet reducerer disse virkninger, og blodgennemstrømningen forbedres, hvilket tillader patienter at gå længere uden invaliderende smerter.

Andre oplysninger om proceduren

Gennemgangen af cilostazol blev iværksat på foranledning af Spanien under artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.

Det spanske agentur for lægemidler og sundhedsprodukter (AEMPS) anmodede CHMP om at gennemføre en fuldstændig vurdering af fordel/risiko-balancen for cilostazol og afgive en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler, der indeholder cilostazol, bør opretholdes, ændres, suspenderes eller trækkes tilbage i hele EU.

Anmodningen fulgte efter indberetninger til det spanske agentur om alvorlige bivirkninger, der påvirkede hjertet, herunder dødelige hjerteslag, angina pectoris og arytmier (uregelmæssig puls), samt tilfælde af alvorlig blødning, herunder hjerneblødning. Mange af de patienter, der fik ordineret lægemidlet, var meget ældre og tog flere lægemidler end dem, der oprindeligt havde deltaget i de kliniske undersøgelser inden markedsføring, hvilket kan forklare den forøgede risiko for bivirkninger. Der var evidens for, at mange af disse patienter skulle ophøre med at tage lægemidlet. Derudover var fordelene ved behandlingen beskedne.

CHMP-udtalelsen blev fremsendt til Europa-Kommissionen, der udsendte en endelig beslutning og godkendte udtalelsen den 24. juli 2013.