



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24. Juni 2013
EMA/423411/2013

Die Europäische Arzneimittel-Agentur empfiehlt Einschränkung der Anwendung von Cilostazol enthaltenden Arzneimitteln

Am 22. März 2013 empfahl der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur, die Anwendung von Cilostazol enthaltenden Arzneimitteln bei der Behandlung von Claudicatio intermittens - einer Erkrankung, bei der eine mangelnde Blutversorgung der Beinmuskulatur Schmerzen verursacht und die Gehfähigkeit beeinträchtigt - mit einer Reihe neuer Maßnahmen einzuschränken. Mit diesen Maßnahmen soll eine Patientengruppe erreicht werden, die einen klinischen Nutzen aus der Behandlung zieht, und zugleich sollen erhebliche Risiken minimiert werden.

Die Empfehlungen wurden im Anschluss an eine Prüfung der derzeitigen Nachweise ausgesprochen, bei der aufgezeigt wurde, dass der bescheidene Nutzen dieser Arzneimittel, d. h. deren Fähigkeit, dem Patienten das Zurücklegen einer längeren Gehstrecke zu ermöglichen, nur in einer begrenzten Patientenuntergruppe größer als deren Risiken ist, insbesondere im Hinblick auf das Risiko für Nebenwirkungen auf das Herz und schwere Blutungen.

Cilostazol enthaltende Arzneimittel sind in der EU unter den Bezeichnungen Pletal und Ekistol erhältlich.

Der Ausschuss empfahl, Cilostazol nur bei Patienten anzuwenden, deren Symptome sich trotz Änderung ihrer bisherigen Lebensweise, beispielsweise durch Bewegung, gesunde Ernährung und Abgewöhnen des Rauchens, nicht gebessert haben. Darüber hinaus sollten Cilostazol enthaltende Arzneimittel nicht bei Patienten angewendet werden, die unter schweren Tachyarrhythmien (schneller, anomaler Herzrhythmus) gelitten haben, bei Patienten, die kürzlich eine instabile Angina oder einen Herzanfall erlitten oder sich einer Bypass-Operation unterzogen haben, und Patienten, die gleichzeitig zwei oder mehrere Thrombozytenaggregationshemmer bzw. Antikoagulanzen, wie Aspirin und Clopidogrel, einnehmen.

Die Ärzte sollten die Behandlung ihrer Patienten im Rahmen des nächsten routinemäßigen Termins überprüfen und dabei bewerten, ob die Fortsetzung der Behandlung mit Cilostazol weiterhin angemessen ist.

Empfehlungen für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe sind nachstehend detailliert angeführt.



Aufgrund von mehreren gemeldeten Verdachtsfällen von schweren Nebenwirkungen, insbesondere in Bezug auf das Herz, sowie Fällen schwerer Blutungen ersuchte die spanische Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (AEMPS) den CHMP um eine Prüfung dieser Arzneimittel.

Der CHMP prüfte die aus klinischen Studien verfügbaren Daten zu Nutzen und Risiken dieser Arzneimittel, welche von den Unternehmen vorgelegt wurden, die diese Arzneimittel in Verkehr bringen, sowie Daten aus der wissenschaftlichen Literatur, Verdachtsmeldungen über Nebenwirkungen, Studien nach der Markteinführung und experimentellen Studien, bevor er seine Empfehlungen aussprach. Weitere Informationen zu den Studien und den Schlussfolgerungen des CHMP sind nachstehend angeführt.

Die Empfehlung des CHMP wurde der Europäischen Kommission übermittelt, welche diese befürwortete und am 24. Juni 2013 einen in der gesamten europäischen Union (EU) rechtlich bindenden Beschluss verabschiedete.

Informationen für Patienten

- Cilostazol wird für die Behandlung von Claudicatio intermittens angewendet. Es handelt sich dabei um eine Erkrankung, bei der das Gehen aufgrund von Durchblutungsproblemen in den Beinarterien Schmerzen verursacht und schwerfällt. Cilostazol enthaltende Arzneimittel sind in der EU unter den Bezeichnungen Pletal und Ekistol erhältlich.
- Die Agentur hat für die Anwendung von Cilostazol einige Einschränkungen empfohlen. Wenn Sie Cilostazol enthaltende Arzneimittel einnehmen, sollten Sie einen nicht dringenden Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, damit dieser Ihre Behandlung überprüft.
- Ihr Arzt wird Ihnen hinsichtlich der Frage, ob Sie Cilostazol weiterhin einnehmen, die Einnahme von Cilostazol abbrechen oder Ihre bisherige Dosis ändern sollten, eine Empfehlung aussprechen. Die Empfehlung wird für die einzelnen Patienten unterschiedlich sein und ist abhängig von Faktoren, wie mögliche Lebensweisen, durch die sich die Erkrankung bessern könnte, sowie davon, ob sich die Symptome beim Gehen seit Beginn der Behandlung mit Cilostazol gebessert haben, ob kürzlich Herzprobleme aufgetreten sind und welche anderen Arzneimittel begleitend angewendet werden.
- Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten sich an folgende Empfehlungen halten:

- Cilostazol sollte für die Behandlung von Claudicatio intermittens nur dann angewendet werden, wenn durch Änderungen der Lebensweise (einschließlich Abgewöhnen des Rauchens und Bewegungsprogramme) und sonstige geeignete Maßnahmen allein kein ausreichender Nutzen erzielt wurde.
- Die Behandlung sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Claudicatio intermittens eingeleitet und nach drei Monaten überprüft werden. Bei Patienten, bei denen sich kein klinisch relevanter Nutzen gezeigt hat, sollte die Behandlung abgebrochen werden.
- Cilostazol sollte weder bei Patienten mit instabiler Angina, mit einem innerhalb der letzten sechs Monate erlittenen Myokardinfarkt oder einer innerhalb der letzten sechs Monate durchgeführten

Koronarintervention (PCI) noch bei Patienten mit anamnestisch bekannter schwerer Tachyarrhythmie angewendet werden.

- Cilostazol sollte darüber hinaus auch nicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Aspirin und Clopidogrel oder eine sonstige Kombination aus zwei oder mehreren zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen einnehmen.
- Verschreibende Ärzte sollten sich des Risikos für Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Cilostazol bewusst sein und dessen Dosis bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4- oder CYP2C19-Hemmer einnehmen, reduzieren.
- Andere Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Patienten gegebenenfalls an den verschreibenden Arzt verweisen.

Die vollständigen Änderungen der Informationen für Ärzte und Patienten finden Sie unter der Registerkarte „All documents“ (Alle Dokumente).

Weitere Informationen zu der Beurteilung:

Die Empfehlungen der Agentur basieren auf einer vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) durchgeführten Prüfung, in deren Rahmen die zu Nutzen und Risiken von Cilostazol verfügbaren Daten begutachtet wurden.

- Es wurde nachgewiesen, dass Cilostazol eine bescheidene Gehstreckenverlängerung im Vergleich zu Placebo bewirkt. Eine Metaanalyse gepoolter individueller Patientendaten aus neun Wirksamkeitsstudien mit 3 122 Patienten zeigte eine mittlere prozentuale Gehstreckenverlängerung gegenüber den Ausgangswerten um 59,4 % unter Cilostazol, verglichen mit einer Verlängerung um 24,3 % unter Placebo. Dies entsprach einer absoluten Gehstreckenverlängerung um 87,4 Meter bzw. 43,7 Meter (ausgehend von einer Gehstrecke vor Behandlungsbeginn von etwa 133 Metern). Der CHMP gelangte zu der Auffassung, dass der Nutzen für eine Patientenuntergruppe von klinisch bedeutendem Ausmaß war und dass das Ansprechen nach einem dreimonatigen Behandlungszeitraum angemessen bewertet werden kann.
- Sicherheitsdaten aus nahezu 14 000 gemeldeten Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (im Zusammenhang mit einer Exposition von über 6 Millionen Patientenjahren weltweit) und 4 000 Ereignissen aus nicht interventionellen Studien bestätigten das aus klinischen Prüfungen bekannte Nebenwirkungsprofil von Cilostazol. Etwa 8 % der Spontanberichte betrafen Fälle von Blutungen. Die am häufigsten berichteten kardiovaskulären Ereignisse waren Palpitationen und Tachykardie (jeweils etwa 5 % der Gesamtzahl der Spontanberichte).
- Die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit von Cilostazol wurde nach der Markteinführung in der CASTLE-Studie¹, einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie an 1 439 Patienten, denen Cilostazol 100 mg zweimal täglich (sofern erforderlich auf 50 mg zweimal täglich reduziert) oder Placebo verabreicht wurde, untersucht. Die Studie, in denen die Gesamtmortalität als primärer Endpunkt untersucht wurde, wurde aufgrund einer hohen Abbruchquote in beiden Patientengruppen (397 von 721 Patienten unter Cilostazol und 391 von 718 Patienten unter Placebo) und einer weitaus niedrigeren als erwarteten Mortalitätsrate vorzeitig (nach etwa 3 Jahren) beendet. In der Cilostazol-Gruppe gab es 49 Todesfälle, von denen 12 auf Herzstörungen beruhten, und in der Placebo-Gruppe 52 (13 kardialer Ursache). Bei der Untersuchung eines kombinierten Endpunkts aus kardialer Morbidität (koronare und zerebrovaskuläre Ereignisse) und Mortalität zeigten sich 135 Ereignisse unter Cilostazol und 153 unter Placebo. Obwohl das Design und die vorzeitige Beendigung der Studie nur begrenzte Schlussfolgerungen zulassen, verschaffen

diese Ergebnisse in mancher Hinsicht Gewissheit über die kardiovaskuläre Sicherheit von Cilostazol.

- Eine Analyse der verfügbaren Daten deutet auf ein erhöhtes Blutungsrisiko bei der Gabe von Cilostazol an Patienten hin, die gleichzeitig Aspirin und Clopidogrel einnehmen. Allerdings legen die Befunde nahe, dass Cilostazol allein oder in Kombination mit einem anderen Thrombozytenaggregationshemmer das Blutungsrisiko nicht erhöht.

Abschließend war der CHMP der Ansicht, dass es trotz der im Durchschnitt bescheidenen Wirksamkeit von Cilostazol eine kleine Patientengruppe gibt, für die das Arzneimittel – nicht zuletzt deshalb, weil es ihnen hilft, mit Bewegungsprogrammen zu beginnen – von klinischer Relevanz ist. Obwohl Meldungen über Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen einige Sicherheitsbedenken aufgeworfen haben, wurden diese Bedenken nicht durch die Daten aus den klinischen Prüfungen (einschließlich der CASTLE-Studie) bestätigt, und es besteht nach wie vor die Möglichkeit, in der klinischen Praxis Hochrisiko-Patienten auszuschließen. Der CHMP empfahl daher eine Reihe von Maßnahmen, mit denen erreicht werden soll, dass Cilostazol gezielt bei derjenigen Population angewendet wird, die am ehesten einen Nutzen aus der Behandlung zieht und bei der das Risiko für Nebenwirkungen gering ist.

Literatur.

1. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease (Langfristige Sicherheit von Cilostazol bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit): the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). J Vasc Surg. 2008;47:330-336.

Weitere Informationen zum Arzneimittel

Cilostazol ist ein Arzneimittel, das zur Verlängerung der Gehstrecke bei Patienten angewendet wird, die infolge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (zu einem verminderten Blutfluss führende Verstopfung und Verengung der Arterien in den Extremitäten) unter Claudicatio intermittens leiden.

Cilostazol enthaltende Arzneimittel sind in der EU seit dem Jahr 2000 über nationale Verfahren zugelassen und in Deutschland, Frankreich, Italien, Schweden, Spanien und dem Vereinigten Königreich unter den Phantasiebezeichnungen Pletal und Ekistol erhältlich.

Cilostazol wirkt durch die Hemmung eines als Phosphodiesterase-III bezeichneten, in den Arterienwänden vorkommenden Enzyms, das an verschiedenen Prozessen, welche die Blutzirkulation beeinflussen, einschließlich Aggregation (Verklumpung) der Thrombozyten und Verengung der Arterien, beteiligt ist. Durch Hemmung des Enzyms werden diese Wirkungen verringert und der Blutfluss verbessert, wodurch die Patienten eine längere Strecke ohne invalidisierende Schmerzen zurücklegen können.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Prüfung von Cilostazol wurde auf Ersuchen von Spanien gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt.

Die spanische Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (AEMPS) ersuchte den CHMP um eine vollständige Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Cilostazol sowie um ein Gutachten zu der Frage, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Cilostazol enthaltenden Arzneimitteln in der EU aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Das Ersuchen wurde aufgrund von bei der spanischen Behörde eingegangenen Meldungen über schwere Nebenwirkungen auf das Herz, einschließlich tödlicher Herzanfälle, Angina und Arrhythmien (unregelmäßiger Herzschlag) sowie über Fälle von schweren Blutungen, einschließlich Hirnblutungen, gestellt. Viele Patienten, denen das Arzneimittel verschrieben worden war, waren viel älter und nahmen mehr Arzneimittel ein als diejenigen, an denen das Arzneimittel ursprünglich vor der Markteinführung untersucht worden war, was das erhöhte Risiko für Nebenwirkungen erklären könnte. Es wurde belegt, dass viele dieser Patienten die Einnahme des Arzneimittels abbrechen mussten. Darüber hinaus war der Nutzen der Behandlung bescheiden.

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission übermittelt, die am 24. Juni 2013 einen endgültigen Beschluss fasste, mit dem das Gutachten befürwortet wurde.