



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24. lipnja 2013
EMA/423411/2013

Europska agencija za lijekove preporučuje ograničenje uporabe lijekova koji sadrže cilostazol.

Dana 22. ožujka 2013. godine Povjerenstvo za humane lijekove Agencije za lijekove i medicinske proizvode (CHMP) preporučilo je da se upotreba lijekova koji sadrže cilostazol u liječenju intermitentne klaudikacije - stanja u kojem slaba opskrba krvlju mišića nogu uzrokuje bol i utječe na sposobnost hodanja - treba ograničiti unutar raspona novih mjera usmjerenih ka ciljnoj populaciji bolesnika kod kojih postoje kliničke dobrobiti, a u isto se vrijeme minimiziraju važni rizici.

Preporuke su uslijedile nakon procjene aktualnih dokaza koji su ukazivali da su samo umjerene dobrobiti ovih lijekova, tj. njihova sposobnost povećanja hodne pruge bolesnika veće od njihovih rizika, a posebice od rizika od nastanka nuspojava koje utječu na srce ili rizika od ozbiljnog krvarenja, u ograničenoj podskupini bolesnika.

Lijekovi koji sadrže cilostazol dostupni su u EU pod nazivima Pletal i Ekistol.

Povjerenstvo je preporučilo da se cilostazol koristi samo kod bolesnika čiji se simptomi nisu poboljšali unatoč prethodnim promjenama načina života poput tjelovježbe i zdrave prehrane i prestanka pušenja. Osim toga, lijekovi koji sadrže cilostazol ne smiju se koristiti u bolesnika koji su pretrpjeli tešku tahiaritmiju (nenormalni, ubrzani srčani ritam) ili nedavnu nestabilnu anginu, srčani udar ili kirurški zahvat ugradnje prenosnice ili koji uzimaju dva ili više lijekova protiv zgrušavanja krvi ili agregacije trombocita poput aspirina i klopidogeta.

Liječnici trebaju procijeniti svoje bolesnike prilikom njihove sljedeće rutinske kontrole te ocijeniti je li nastavak liječenja cilostazolom održiv ili ne.

Detaljnije preporuke za bolesnike i zdravstvene djelatnike dostupne su u nastavku.

Španjolska agencija za lijekove i medicinske proizvode (AEMPS) zatražila je od CHMP da provede procjenu ovih lijekova nakon brojnih izvješća o sumnji na ozbiljne nuspojave posebice one koje zahvaćaju srce kao i slučajeve ozbiljnog krvarenja.

CHMP je pregledalo dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja o dobrobitima i rizicima lijekova koje isporučuju tvrtke koje trže te lijekove kao i podatke iz znanstvene literature, izvješća o sumnjama na nuspojave, ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet te eksperimentalnih ispitivanja prije donošenja preporuka. Više informacija o ispitivanjima i zaključcima CHMP dostupni su u nastavku.

Preporuka CHMP poslana je Europskoj komisiji koja ju je potvrdila i usvojila kao pravno obvezujuću širom Europske unije (EU) 24. lipnja 2013.



Informacije za bolesnike

- Cilostazol se koristi za liječenje intermitentne klaudikacije, stanja u kojem hodanje postaje bolno i otežano zbog problema s cirkulacijom krvi u arterijama nogu. Lijekovi koji sadrže cilostazol dostupni su u EU pod nazivima Pletal i Ekistol.
- Agencija je preporučila neka ograničenja u vezi uporabe cilostazola. Ako uzimate lijekove koji sadrže cilostazol trebate zakazati redoviti sastanak sa svojim liječnikom kako bi se procijenila Vaša terapija.
- Vaš liječnik će Vas savjetovati trebate li nastaviti uzimati cilostazol, prestati uzimati cilostazol ili promijeniti dozu koju uzimate. Savjet će se razlikovati za svakog bolesnika ovisno o čimbenicima poput odabira načina života koji bi mogli poboljšati vaše stanje bez obzira jesu li se Vaši simptomi hoda poboljšali otkad uzimate cilostazol, bez obzira jeste li nedavno imali problema sa srcem te uz razmatranje drugih lijekova koje uzimate.
- Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Informacije za zdravstvene djelatnike

Zdravstveni djelatnici trebaju se pridržavati ovih preporuka:

- Cilostazol treba koristiti samo za intermitentnu klaudikaciju kada promjene načina života (uključujući prestanaka pušenja i programe tjelovježbe) te druge odgovarajuće intervencije same nisu dovele do odgovarajuće dobrobiti.
- Liječenje treba započeti samo liječnik iskusan u liječenju intermitentne klaudikacije te je potrebna procjena nakon tri mjeseca. Liječenje treba prekinuti u bolesnika koji nisu iskazali klinički relevantnu dobrobit.
- Cilostazol se ne smije davati bolesnicima koji su imali nestabilnu anginu ili infarkt miokarda ili koronarnu intervenciju (PCI) unutar posljednjih 6 mjeseci niti onima koji imaju anamnezu teške tahiaritmije.
- Cilostazol se također ne smije davati bolesnicima koji primaju i aspirin i klopogrel ili bilo koju drugu kombinaciju dva ili više dodatnih lijekova protiv agregacije trombocita ili koagulacije.
- Propisivači trebaju biti svjesni rizika od interakcija s cilostazolom; njegovu dozu također treba smanjiti u bolesnika koji uzimaju snažne inhibitore CYP3A4 ili CYP2C19.
- Drugi propisivači trebaju uputiti bolesnike liječniku propisivaču prema potrebi.

Za potpuni popis promjena informacija za liječnike i bolesnike pogledajte karticu "All documents" (Svi dokumenti).

Više informacija o procjeni:

Preporuke Agencije temelje se na procjeni Povjerenstva za humane lijekove (CHMP) koje je potražilo dostupne podatke i dobrobitima i rizicima cilostazola.

- Dokazano je da cilostazol uzrokuje skromni porast hodne pruge u usporedbi s placebom; meta analize udruženih podataka pojedinih bolesnika iz devet ispitivanja djelotvornosti koja su uključivala 3122 bolesnika ukazala su na prosječni postotak porasta u odnosu na početne vrijednosti od 59,4% za cilostazol u usporedbi s 24,3% za placebo. To je odgovaralo apsolutnom

povećanju hodne pruge od 87, 4 m odnosno 43,7 metara (u odnosu na početnu vrijednost od približno 133 metra). CHMP je zaključilo da je snaga dobrobiti bili klinički značajna u podskupini bolesnika i da se odgovor može odgovarajuće procijeniti nakon tri mjeseca liječenja.

- Sigurnosni podaci od približno 14 000 izvješća o sumnjama na nuspojave (u sklopu izloženosti od 6 milijuna bolesničkih godina širom svijeta) i 4000 događaja u neintervencijskim ispitivanjima potvrdilo je profil štetnih učinaka cilostazola poznat iz kliničkih ispitivanja. Slučajevi krvarenja predstavljali su otprilike 8% spontaniz izvješća. Najčešće prijavljeni kardiovaskularni događaji bili su palpitacije i tahikardije (svaki otprilike 5% od ukupnih spontaniz izvješća).
- Dugoročna kardiovaskularna sigurnost cilostazola ispitana je nakon stavljanja lijeka u promet u ispitivanju CASTLE¹, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placebom koje uključuje 1439 bolesnika koji su primali cilostazol 100 mg dva puta dnevno (smanjeno na 50 mg dva puta dnevno ako je potrebno) ili placebo. Ispitivanje koje je pregledalo sve uzroke mortaliteta kao primarni ishod dovršeno je ranije (otprilike nakon 3 godine) zbog visoke stope izostanaka u boje skupine (397 od 721 bolesnika koji su primali cilostazol i 391 od 718 bolesnika koji su uzimali placebo) i zbog puno niže stope mortaliteta od očekivane. Bilo je 49 smrti u skupini koja je primala cilostazol od kojih je 12 bilo zbog srčanih poremećaja, a 52 smrti u skupini koja je primala placebo (13 ispitanika umrlo je od srca). Kad se uzmu u obzir kompozitni ishod srčanog komorbiditeta (koronarni i cerebrovaskularni događaji) i mortalitet, bilo je 135 događaja s cilostazolom i 153 s placebom. Iako dizajn i prijevremeni završetak ispitivanja ograničava moguće zaključke, ti rezultati ipak donekle umiruju glede kardiovaskularne sigurnosti cilostazola.
- Analiza dostupnih podataka ukazuje na povećani rizik od krvarenja kad se cilostazol daje bolesnicima koji također uzimaju i aspirin i klopidoarel. Međutim, dokaz ukazuje da sam cilostazol ili u kombinaciji s jednim drugim lijekom protiv agregacije trombocita, ne povećava rizik od krvarenja.

Kao zaključak, CHMP je smatrao da je iako u prosjeku djelotvornost cilostazola umjerena, postoji mala skupina bolesnika kod kojih taj lijek ima klinički značaj, barem kao pripomoć u programu tjelovježbe. Iako je sumnja na nuspojave uzrokovala zabrinutost, te nuspojave nisu bile znatnije izražene u podacima iz kliničkih ispitivanja (uključujući ispitivanje CASTLE) te ostaje mogućnost isključivanja visoko rizičnih bolesnika iz kliničke prakse. CHMP stoga preporučuje brojne mjere usmjerene ciljnoj uporabi cilostazola u populaciji za koju je najvjerojatnije da će od njega imati koristi te kod koje je rizik od nuspojava nizak.

Reference

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.

Više o lijeku

Cilostazol je lijek koji se koristi za poboljšavanje hodne pruge u bolesnika s intermitentnom klaudikacijom uzrokovanom opstruktivnom bolešću perifernih arterija (opstrukcija i sužavanje arterija udova što uzrokuje reducirani protok krvi).

Lijekovi koji sadrže cilostazol odobreni su u EU nacionalnim postupkom od 2000. godine te su dostupni u Francuskoj, Njemačkoj, Italiji, Španjolskoj, Švedskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu pod zaštićenim nazivima Pletal i Ekistol.

Cilostazol djeluje blokadom enzima zvanog fosfodiesteraza 3 koja je nađena u stijenkama arterija i koja je uključena u brojne procese koji utječu na cirkulaciju, uključujući agregaciju (grupiranje) trombocita i sužavanje arterija. Blokiranjem enzima smanjuju se ova djelovanja i poboljšava protok krvi što omogućava bolesnicima da hodaju dulje bez onesposobljavajuće boli.

Više o postupku

Procjena cilostazola započeta je na zahtjev Španjolske prema članku 31 Direktive 2001/83/EC.

Španjolska agencija za lijekove i medicinske proizvode (AEMPS) zatražila je od CHMP da provede punu procjenu omjera dobrobiti i rizika cilostazola i da izda mišljenje o tome da li je potrebno održati, promijeniti, suspendirati ili povući Odobrenje za stavljanje lijeka u promet širom EU.

Zahtjev je slijedio izvješća španjolske agencije za ozbiljne nuspojave koje zahvaćaju srce uključujući smrtonosne srčane udare, anginu i aritmije (nepravilne otkucaje srca) kao i slučajeve ozbiljnog krvarenja uključujući krvarenje u mozak. Mnogi od bolesnika kojima je propisan lijek bili su puno stariji i uzimali su više lijekova od bolesnika na kojim je lijek ispitan prije puštanja u promet što može objasniti povećani rizik od nuspojava. Dokazano je da su mnogi od ovih bolesnika morali prekinuti uzimanje lijeka. Osim toga, dobrobiti od liječenja bile su skromne.

Mišljenje CHMP proslijeđeno je Europskoj komisiji koja je izdala konačnu odluku koja je potvrdila mišljenje od 24. lipnja 2013.