



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. június 24.
EMA/423411/2013

Az Európai Gyógyszerügynökség a cilosztazolt tartalmazó gyógyszerek alkalmazásának korlátozását javasolja

2013. március 22-én az Európai Gyógyszerügynökséghez tartozó emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) az időszakos sántítás (claudicatio intermittens) - olyan állapot, amelyben a láb izmainak elégtelen vérellátása fájdalmat és járási problémákat okoz - kezelésére szolgáló cilosztazolt tartalmazó gyógyszerek alkalmazásának korlátozását javasolta több olyan új intézkedéssel együtt, amelyek célja azon betegcsoport célzott terápiája, akiknél a gyógyszer alkalmazása klinikailag előnyös és ugyanakkor a minimálisak a jelentős kockázatok.

Az ajánlások a rendelkezésre álló bizonyítékok közelmúltbeli felülvizsgálatát követően születtek, amely azt mutatta, hogy ezeknek a gyógyszereknek a mérsékelt előnyei (azaz a betegek járástávolságának növelése) csak a betegek korlátozott alcsoportjában haladják meg a kockázatokat, különös tekintettel a szívet érintő mellékhatásokra vagy a súlyos vérzésre.

A cilosztazolt tartalmazó gyógyszerek az Európai Unióban Pletal és Ekistol néven vannak forgalomban.

A bizottság javaslata szerint a cilosztazol csak olyan betegeknél alkalmazható, akiknek tünetei a megelőző életmód-változtatás (például több testmozgás, egészséges étrend és a dohányzásról való leszokás) hatására nem javultak. Ezen túlmenően a cilosztazolt tartalmazó gyógyszerek nem alkalmazhatók olyan betegeknél, akik súlyos rendszertelen szapora szívverésben (tahiarritmia) szenvednek vagy a közelmúltban instabil angina pectoris vagy szívroham fordult elő náluk, vagy bypass műtéten estek át, illetve két vagy több trombocitaaggregáció-gátló vagy véralvadásgátló gyógyszert, például aszpirint és klopido-grélt szednek.

Az orvosoknak a következő szokásos viziten felül kell vizsgálniuk betegeik állapotát és meg kell határozniuk, hogy a cilosztazol-kezelés továbbra is alkalmazható-e az egyes betegeknél.

A betegeknél és egészségügyi szakembereknek szóló részletes ajánlások az alábbiakban olvashatók.

A spanyol gyógyszer- és egészségügyi termékek felügyeleti szerve (AEMPS) felkérte a CHMP-t, hogy végezze el ezen gyógyszerek felülvizsgálatát, miután számos bejelentés érkezett, többek között a szívet is érintő súlyos feltételezett mellékhatásokról, valamint súlyos vérzéses esetekről.

A CHMP, ajánlásainak megfogalmazását megelőzően, megvizsgálta a gyógyszerek előnyeivel és kockázataival kapcsolatos, az ezen készítményeket forgalmazó vállalatok által benyújtott rendelkezésre álló klinikai információkat, valamint a szakirodalmi adatokat, a feltételezett mellékhatások bejelentéseit, a forgalomba hozatal után elvégzett vizsgálatokat és a kísérletes vizsgálatokat



eredményeit. A vizsgálatokkal és a CHMP következtetéseivel kapcsolatos további információk az alábbiakban olvashatók.

A CHMP megküldte javaslatát az Európai Bizottságnak, amely jóváhagyta azt, és 2013. június 24-én az Európai Unió egész területén kötelező érvényű határozatot hozott az ügyben.

Tájékoztató a betegek számára

- A cilosztazol az időszakos sántítás (klaudikáció intermittens) kezelésére alkalmazható; ez az az állapot, amelynél a járás a lábak artériás keringési zavara következtében fájdalmassá és nehezítetté válik. A cilosztazol tartalmazó gyógyszerek az Európai Unióban Pletal és Ekistol néven vannak forgalomban.
- Az Ügynökség bizonyos korlátozások bevezetését javasolta a cilosztazol alkalmazásával kapcsolatban. Ha Ön cilosztazol tartalmazó gyógyszert szed, kérjük, forduljon kezelőorvosához a kezelés felülvizsgálata érdekében.
- Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy folytatnia kell-e vagy abba kell-e hagynia a cilosztazol szedését, vagy más adagban kell tovább szednie a gyógyszert. Az orvosi javaslat betegenként eltérő olyan tényezőktől függően, mint az életmódváltási lehetőségek, amelyek javíthatják az állapotát, javult-e a járása mióta megkezdte a cilosztazol-kezelést, a közelmúltban voltak-e szívproblémái, és milyen egyéb gyógyszereket szed.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez!

Tájékoztató egészségügyi szakemberek számára

Az egészségügyi szakembereknek az alábbi ajánlásokat kell szem előtt tartaniuk:

- A cilosztazol kizárólag akkor alkalmazható a claudicatio intermittens kezelésére, ha az életmód-változtatás (így a dohányzásról való leszokás és a testmozgás) és egyéb megfelelő beavatkozások önmagukban nem vezettek megfelelő eredményre.
- A kezelést kizárólag a claudicatio intermittens kezelésében jártas orvosok kezdhetik el, és a terápiát háromhavonta felül kell vizsgálni. A kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, ahol nem igazolható klinikailag releváns kedvező hatás.
- A cilosztazol nem adható olyan betegeknél, akiknél instabil angina áll fenn, illetve, akik az elmúlt hat hónapban myocardialis infarctuson vagy coronaria intervenció (PCI) estek át, valamint olyanoknak sem, akiknek kórtörténetében súlyos tachyarrhythmia szerepel.
- A cilosztazol nem adható továbbá olyan betegeknél sem, akik egyidejűleg aszpirint és klopido-grélt, illetve két vagy több más thrombocytaaggregáció-gátló vagy véralvadásgátló gyógyszer kombinációját szedik.
- A gyógyszert felíró orvosoknak tisztában kell lenniük a cilosztazollal való gyógyszerkölcsönhatások kockázatával; az adagot csökkenteni kell olyan betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A4 vagy CYP2C19 gátló gyógyszert szednek.
- A többi egészségügyi szakembernek megfelelő esetben a gyógyszert felíró orvoshoz kell utalnia a beteget.

Az orvosoknak és a betegeknél szóló tájékoztató változásainak részletes ismertetését lásd az „All documents” (Összes dokumentum) fül alatt.

Az értékeléssel kapcsolatos további információk:

Az Ügynökség ajánlásai az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által elvégzett felülvizsgálaton alapulnak, amelynek során megvizsgálták a cilosztazol előnyeivel és kockázataival kapcsolatban rendelkezésre álló adatokat.

- Azt találták, hogy a cilosztazol a placebohoz képest mérsékelten növeli a járástávolságot; 3122 beteg részvételével végzett kilenc hatásossági vizsgálat összegzett egyedi betegadatainak metaanalízise szerint a kiinduláshoz viszonyított átlagos növekedés 59,4% a cilosztazol és 24,3% a placebo esetében. Ez a járástávolság 87,4 méteres, illetve 43,7 méteres abszolút növekedésnek felel meg (a kiindulási kb. 133 méterhez képest). A CHMP megállapította, hogy a kedvező hatás nagyságrendje a betegek egy bizonyos alcsoportjában bír klinikai jelentőséggel, valamint, hogy a terápia hatását három hónapos kezelés után lehet megfelelően felmérni.
- A közel 14 000 feltételezett mellékhatás-bejelentés (a nemzetközi szinten több mint 6 millió betegév expozíciót figyelembe véve) és a beavatkozással nem járó vizsgálatokban előforduló 4000 esemény megerősítette a cilosztazol klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatás-profilját. A vérzéses események a spontán bejelentések mintegy 8%-át tették ki. A bejelentett leggyakoribb cardiovascularis események a palpitatio és a tachycardia voltak (az összes spontán bejelentés kb. 5-5%-a).
- A cilosztazol hosszú távú cardiovascularis biztonságosságát a forgalomba hozatal után is vizsgálták a CASTLE vizsgálatban¹; ez randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyben 1439 beteg kapott napi kétszer 100 mg cilosztazolt (amit szükség esetén napi kétszer 50 mg-ra csökkentettek) vagy placebót. A vizsgálat, amelyben elsődleges végpontként a bármilyen okra visszavezethető mortalitást értékelték, idő előtt (kb. 3 elteltével) befejeződött, mert mindkét csoportban nagyon magas volt a lemorzsolódás (a 721 cilosztazol kapó beteg közül 397, a 718 placebót kapó beteg közül 391), valamint, mert a vártnál lényegesen alacsonyabb volt a mortalitási arány. A cilosztazol csoportban 49 haláleset történt, amelyből 12 volt szív eredetű, a placebo csoportban pedig 52 (13 szív eredetű). A cardialis morbiditás (coronaria és cerebrovascularis események) és mortalitás összetett végpont vizsgálata esetén 135 esemény történt a cilosztazol és 153 a placebo csoportban. Noha a vizsgálat elrendezése és idő előtti befejezése miatt következtetéseket csak korlátozottan lehetett levonni, ezek az eredmények valamelyest megerősítik a cilosztazol cardiovascularis biztonságosságát.
- A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy nő a haemorrhagia kockázata, amikor a cilosztazolt olyan betegeknek adják, akik aszpirint és klopidoegrélt is szednek. A bizonyítékok alapján azonban a cilosztazol önmagában vagy egy másik thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerrel kombinálva nem növeli a vérzés kockázatát.

Következésképp a CHMP megállapította, hogy noha a cilosztazol átlagos hatásossága mérsékelt, a betegek egy kis csoportjában az alkalmazás klinikailag releváns, legalábbis abban, hogy segít a testmozgási program megkezdésében. Bár a feltételezett mellékhatás-bejelentések alapján felmerültek bizonyos biztonságossági aggályok, ezeket a klinikai vizsgálati adatok (így a CASTLE vizsgálat adatai) nem támasztották alá, és továbbra is fennáll a lehetőség, hogy a klinikai gyakorlatban a nagy kockázatú betegeket kizárják a kezelésből. A CHMP több intézkedést javasolt, amelyek célja azon betegcsoport célzott cilosztazol-terápiája, akiknél a gyógyszer alkalmazása nagy valószínűséggel előnyös, és akiknél a mellékhatások kockázata alacsony.

Hivatkozások:

1. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilosztazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilosztazol: A Study in Long-term Effects). J Vasc Surg. 2008;47:330-336.

További információk a gyógyszerről

A cilosztazol a járástávolság növelésére szolgáló gyógyszer perifériás artériás obstruktív betegség (a végtagok artériáinak elzáródása és beszűkülése, ami a vérellátás csökkenéséhez vezet) miatt kialakuló időszakos sántításban (claudicatio intermittens) szenvedő betegeknél.

A cilosztazolt tartalmazó gyógyszereket az Európai Unióban nemzeti eljárásokban törzskönyvezték 2000 óta és Franciaországban, Németországban, Olaszországban, Spanyolországban, Svédországban, valamint az Egyesült Királyságban vannak forgalomba Pletal és Ekistol néven.

A cilosztazol gátolja az úgynevezett foszfodiészteráz-3 enzimet, amely az artériák falában található és a keringést befolyásoló különböző folyamatokban, így a vérlemezkék aggregációjában (egymáshoz tapadásában) és az artériák beszűkülésében játszik szerepet. Ennek az enzimnek a gátlása csökkenti ezeket a hatásokat és javítja a véráramlást, így a beteg nagyobb távolságot tud megtenni sétálva bénító fájdalom nélkül.

További információk az eljárásról

A cilosztazol felülvizsgálatát Spanyolország kérésére kezdeményezték a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében.

A spanyol gyógyszer- és egészségügyi termékek felügyeleti szerve (AEMPS) felkérte a CHMP-t, hogy végezze el a cilosztazol előny-kockázat profiljának teljes körű vizsgálatát, és adjon véleményt arról, hogy a cilosztazolt tartalmazó készítmények forgalomba hozatali engedélye fenntartandó, módosítandó, felfüggesztendő vagy visszavonandó az Európai Unióban.

A felkérés azután érkezett, hogy a spanyol ügynökség több bejelentést kapott a szívet érintő súlyos mellékhatásokról, így halálos kimenetelű szívroham, angina és arrhythmia (szabálytalan szívverés) előfordulásáról, valamint súlyos vérzéses esetekről, így agyvérzésről is. Azon betegek közül, akiknek a gyógyszert felírták, sokan jóval idősebbek voltak és többféle gyógyszert szedtek, mint azok, akiknél a gyógyszert a forgalomba hozatal előtt eredetileg vizsgálták, és ez magyarázatot adhat a mellékhatások megnövekedett kockázatára. Az adatok azt mutatták, hogy ezen betegek közül soknak abba kellett hagynia a gyógyszer szedését. Emellett a kezelés kedvező hatásai mérsékeltek voltak.

A CHMP véleményét továbbította az Európai Bizottságnak, amely 2013. június 24-én kiadott végleges határozatával a véleményt jóváhagyta.