



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 giugno 2013
EMA/423411/2013

L'Agenzia europea per i medicinali raccomanda di restringere l'uso dei medicinali contenenti cilostazolo

Il 22 marzo 2013 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali ha raccomandato di limitare l'uso dei medicinali contenenti cilostazolo nel trattamento della claudicatio intermittens – una condizione in cui uno scarso afflusso di sangue ai muscoli degli arti inferiori provoca dolore e compromette la capacità di deambulare – mediante una serie di nuove misure destinate a una popolazione di pazienti nei quali si osservano benefici clinici, e al tempo stesso di ridurre al minimo i rischi importanti.

Le raccomandazioni fanno seguito a una revisione degli elementi attualmente a disposizione, da cui si evince che i modesti benefici di questi medicinali (ossia la loro capacità di aumentare la distanza che i pazienti riescono a percorrere) sono maggiori dei rischi, in particolare dei rischi di effetti indesiderati a carico del cuore o di grave emorragia, soltanto in un sottogruppo limitato di pazienti.

I medicinali contenenti cilostazolo sono disponibili nell'UE con le denominazioni Pletal ed Ekistol.

Il comitato ha raccomandato di utilizzare cilostazolo soltanto nei pazienti i cui sintomi non sono migliorati nonostante l'introduzione di modifiche al precedente stile di vita, come l'attività fisica, una dieta sana e l'interruzione del fumo. Inoltre, i medicinali contenenti cilostazolo non devono essere usati in pazienti che hanno avuto grave tachiaritmia (aumento anomalo dei battiti cardiaci) o con una storia recente di angina instabile, attacco cardiaco o intervento chirurgico di bypass o che assumono due o più medicinali antiplastrinici o anticoagulanti come aspirina e clopidogrel.

I medici devono esaminare i pazienti in occasione della prossima visita di routine e devono valutare se il trattamento con cilostazolo è ancora adeguato.

Di seguito sono riportate raccomandazioni dettagliate per pazienti e operatori sanitari.

L'agenzia spagnola per i medicinali e i prodotti sanitari (AEMPS) ha chiesto al CHMP di riesaminare questi medicinali a fronte di una serie di segnalazioni di gravi effetti indesiderati sospetti, in particolare a carico del cuore, nonché di casi di gravi emorragie.

Prima di formulare le proprie raccomandazioni, il CHMP ha esaminato i dati disponibili tratti da studi clinici sui benefici e rischi dei medicinali, forniti dalle società che commercializzano questi farmaci, oltre che la letteratura scientifica, segnalazioni di sospetti effetti indesiderati, studi di post-immissione in commercio e studi sperimentali. Maggiori informazioni sugli studi e sulle conclusioni del CHMP sono disponibili di seguito.



La raccomandazione del CHMP è stata inviata alla Commissione europea per l'approvazione; la Commissione ha adottato una decisione giuridicamente vincolante in tutta l'Unione europea (UE) il 24 giugno 2013.

Informazioni ai pazienti

- Cilostazolo è usato nel trattamento della claudicatio intermittens, una condizione in cui la deambulazione diventa dolorosa e difficile a causa di problemi di circolazione sanguigna nelle arterie degli arti inferiori. I medicinali contenenti cilostazolo sono disponibili nell'UE con le denominazioni Pletal ed Ekistol.
- L'Agenzia ha raccomandato alcune restrizioni in relazione all'uso di cilostazolo. Se assumete medicinali contenenti cilostazolo, dovete fissare un appuntamento non urgente con il vostro medico curante per rivedere il trattamento.
- Il medico potrà consigliarvi se continuare il trattamento con cilostazolo, se interrompere il trattamento o se modificare la dose. La decisione del medico è diversa per ogni paziente e dipende da fattori quali le opzioni legate a un cambiamento di stile di vita che potrebbero migliorare la condizione del paziente, gli eventuali miglioramenti osservati nella sintomatologia durante la deambulazione dall'inizio della terapia con cilostazolo, dalla recente comparsa o meno di problemi cardiaci e dall'eventuale assunzione concomitante di altri medicinali.
- Se avete altre domande, dovete rivolgervi al medico o al farmacista.

Informazioni agli operatori sanitari

Gli operatori sanitari devono attenersi alle seguenti raccomandazioni:

- Cilostazolo deve essere usato per il trattamento della claudicatio intermittens soltanto quando il ricorso a modifiche dello stile di vita (tra cui l'interruzione del fumo e l'adozione di programmi di attività fisica) e ad altri interventi adeguati non hanno prodotto un beneficio sufficiente.
- Il trattamento deve essere iniziato soltanto da medici con esperienza nella gestione della claudicatio intermittens e deve essere rivisto dopo tre mesi. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano un beneficio clinicamente rilevante.
- Cilostazolo non deve essere somministrato a pazienti con angina instabile o che hanno avuto un infarto del miocardio o un intervento coronarico (PCI) negli ultimi sei mesi, né a soggetti con una storia di grave tachiaritmia.
- Cilostazolo non deve inoltre essere somministrato a pazienti che assumono anche aspirina e clopidogrel, o qualsiasi altra associazione di due o più medicinali antiplastrinici o anticoagulanti aggiuntivi.
- I medici prescrittori devono essere consapevoli del rischio di interazioni con cilostazolo; la dose deve essere ridotta nei pazienti che assumono anche potenti inibitori di CYP3A4 o CYP2C19.
- Gli altri operatori sanitari devono indirizzare i pazienti al medico prescrittore, se del caso.

Le modifiche alle informazioni di medici e pazienti sono disponibili alla voce "All documents" (Tutti i documenti).

Ulteriori informazioni sulla valutazione:

Le raccomandazioni dell'Agenzia sono basate su una revisione da parte del comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), che ha esaminato i dati disponibili sui benefici e rischi di cilostazolo.

- È stato dimostrato che cilostazolo produce modesti incrementi della distanza di deambulazione rispetto al placebo; la meta-analisi dei dati aggregati di singoli pazienti raccolti da nove studi sull'efficacia condotti su 3 122 pazienti indicano un aumento medio percentuale dalla linea di base del 59,4% per cilostazolo rispetto al 24,3% dell'aumento osservato nei soggetti trattati con placebo. La percentuale corrispondeva a un aumento assoluto della distanza di deambulazione pari rispettivamente a 87,4 metri e a 43,7 metri (dalla linea di base di circa 133 metri). Il CHMP ha concluso che l'entità del beneficio è clinicamente importante in un sottogruppo di pazienti e che la risposta può essere adeguatamente valutata dopo tre mesi di terapia.
- I dati sulla sicurezza provenienti da quasi 14 000 segnalazioni di reazioni avverse sospette (nel contesto di un'esposizione di oltre 6 milioni di pazienti in tutto il mondo, lungo un arco temporale di più anni) e da 4 000 eventi osservati nell'ambito di studi osservazionali hanno confermato il profilo degli effetti avversi noti di cilostazolo rilevato negli studi clinici. I casi di emorragia rappresentavano circa l'8% delle segnalazioni spontanee. Gli eventi cardiovascolari più comuni riferiti sono stati palpitazioni e tachicardia (ciascuno pari a circa il 5% di tutte le segnalazioni spontanee).
- La sicurezza cardiovascolare di lungo termine di cilostazolo è stata esaminata dopo la commercializzazione del medicinale nell'ambito dello studio CASTLE¹, uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, cui hanno partecipato 1 439 pazienti trattati con cilostazolo 100 mg due volte al giorno (se necessario, la dose è stata ridotta a 50 mg due volte al giorno) o con placebo. Lo studio, che esaminava la mortalità per tutte le cause come endpoint primario, è stato interrotto prima del previsto (dopo circa 3 anni) a causa dell'elevata percentuale di abbandoni in entrambi i gruppi (397 su 721 pazienti trattati con cilostazolo e 391 su 718 pazienti trattati con placebo) e perché è stato registrato un tasso di mortalità di gran lunga inferiore alle previsioni. Sono stati registrati 49 decessi nel gruppo trattato con cilostazolo, di cui 12 dovuti a disturbi cardiaci, e 52 nel gruppo trattato con placebo (13 per eventi cardiaci). Quando è stato considerato un endpoint composito di morbidità cardiaca (eventi coronarici e cerebrovascolari) e mortalità, si sono registrati 135 eventi con cilostazolo e 153 con placebo. Benché il disegno dello studio e la sua interruzione precoce limitino le conclusioni che possono essere tratte, questi risultati offrono qualche rassicurazione per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare di cilostazolo.
- L'analisi dei dati disponibili suggerisce un accresciuto rischio di emorragia quando cilostazolo è somministrato a pazienti che assumono anche aspirina e clopidogrel. Gli elementi raccolti tuttavia suggeriscono che cilostazolo assunto in monoterapia, o in associazione con un altro medicinale antiplastrinico, non aumenta il rischio di emorragia.

In conclusione, il CHMP ha ritenuto che, benché l'efficacia di cilostazolo sia mediamente modesta, esiste un piccolo gruppo di pazienti nei quali il trattamento con cilostazolo ha una certa rilevanza clinica, anche nell'aiutare i pazienti a iniziare un programma di esercizio fisico. Benché siano emerse preoccupazioni relative alla sicurezza a fronte di segnalazioni di sospette reazioni avverse, tali sospetti non sono stati finora confermati dai dati degli studi clinici (compreso lo studio CASTLE) e nella pratica clinica è ancora possibile escludere i pazienti ad alto rischio. Il CHMP ha pertanto raccomandato una serie di misure volte a limitare l'uso di cilostazolo alla popolazione che ha maggiori probabilità di trarne beneficio e nei quali il rischio di effetti indesiderati è basso.

Riferimenti bibliografici.

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.

Maggiori informazioni sul medicinale

Cilostazolo è un medicinale usato per migliorare la distanza di deambulazione nei pazienti con claudicatio intermittens dovuta ad arteriopatia obliterante periferica (ostruzione e restringimento delle arterie degli arti inferiori, che determina una riduzione del flusso sanguigno).

I medicinali contenenti cilostazolo sono approvati nell'UE attraverso procedure nazionali dal 2000 e sono disponibili in Francia, Germania, Italia, Spagna, Svezia e Regno Unito con i nomi di fantasia Pletal ed Ekistol.

Cilostazolo agisce bloccando un enzima denominato fosfodiesterasi di tipo III, che si trova nelle pareti delle arterie ed è implicato in vari processi che interessano la circolazione, tra cui l'aggregazione delle piastrine del sangue e il restringimento delle arterie. L'inibizione dell'enzima riduce queste azioni e contribuisce al miglioramento del flusso sanguigno, consentendo ai pazienti di camminare di più senza avvertire dolori invalidanti.

Maggiori informazioni sulla procedura

Il riesame di cilostazolo è iniziato su richiesta della Spagna, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

L'agenzia spagnola per i medicinali e i prodotti sanitari (AEMPS) ha chiesto al CHMP di eseguire una valutazione completa del rapporto rischi/benefici di cilostazolo e di formulare un parere sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti cilostazolo in tutta l'Unione europea.

La richiesta è pervenuta in seguito alle segnalazioni all'agenzia spagnola di gravi effetti avversi a carico del cuore, tra cui attacchi cardiaci letali, angina e aritmie (battito irregolare), oltre che di casi di gravi emorragie, anche a livello cerebrale. Molti dei pazienti cui è stato prescritto il medicinale erano molto più anziani e assumevano altri medicinali rispetto ai soggetti sui quali il medicinale era stato originariamente testato prima dell'immissione in commercio, il che potrebbe spiegare l'accresciuto rischio di effetti indesiderati. Sono emerse prove che molti di questi pazienti hanno dovuto interrompere l'assunzione del medicinale. Inoltre, i benefici del trattamento erano soltanto modesti.

Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che il 24 giugno 2013 ha pubblicato una decisione definitiva con cui ha approvato il parere.