



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 ta' Ġunju 2013
EMA/423411/2013

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini tirrakkomanda r-restrizzjoni tal-użu ta' mediċini li fihom cilostazol

Fit-22 ta' Marzu 2013 il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrakkomanda li l-użu ta' mediċini li fihom cilostazol fil-kura ta' klawdikazzjoni intermittenti – kundizzjoni fejn provvista baxxa ta' demm lill-muskoli tas-saqajn tikkawża uġiġh u taffettwa l-kapaċità tal-mixi – għandu jiġi ristrett b'firxa ta' miżuri ġodda bil-għan li tiġi mmirata popolazzjoni ta' pazjenti li fuqhom ikun hemm benefiċċji kliniċi, u fl-istess ħin jiġu minimizzati riskji importanti.

Ir-rakkomandazzjonijiet segwew reviżjoni ta' evidenza attwali li indikat li l-benefiċċji żgħar ta' dawn il-mediċini, jiġifieri l-kapaċità tagħhom li jżidu d-distanza li l-pazjenti jkunu kapaċi jimxu, huma biss akbar mir-riskji tagħhom, b'mod partikulari r-riskji ta' effetti sekondarji li jaffettwaw il-qalb jew fsada severa, f'sottogrupp limitat ta' pazjenti.

Mediċini li fihom cilostazol huma disponibbli fl-UE taħt l-ismijiet Pletal u Ekistol.

Il-Kumitat irrakkomanda li cilostazol għandu jintuża biss f'pazjenti li s-sintomi tagħhom ma jkunux tjebru minkejja tibdil preċedenti fl-istil ta' ħajja bħal eżerċizzju, dieta tajba u waqfien mit-tipjip. Barra minn hekk, mediċini li fihom cilostazol m'għandhomx jintużaw fuq pazjenti li jkunu sofrew takiarritmija severa (ritmu mgħaġġel, anormali tal-qalb), jew anġina instabbli, attakk tal-qalb jew kirurġija tal-bajpass reċenti, jew li jieħdu żewġ mediċini jew aktar kontra l-plejtlits jew mediċini antikoagulanti bħal aspirina u clopidogrel.

It-tobba għandhom jirrevedu l-pazjenti tagħhom matul l-appuntament ta' rutina tagħhom li jmiss u jivvalutaw l-adegwatezza kontinwa tal-kura bi cilostazol.

Ir-rakkomandazzjonijiet dettaljati għall-pazjenti u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma disponibbli hawn taħt.

L-Aġenzija Spanjola għall-Mediċini u l-Prodotti tas-Saħħa (AEMPS) talbet lis-CHMP sabiex iwettaq reviżjoni ta' dawn il-mediċini wara għadd ta' rapporti ta' sospetti ta' effetti sekondarji serji, b'mod partikulari li jaffettwaw il-qalb, kif ukoll każijiet ta' fsada serja.

Is-CHMP eżamina dejta minn prova klinika disponibbli dwar il-benefiċċji u r-riskji tal-mediċini pprovduti mill-kumpaniji li jqiegħdu dawn il-mediċini fis-suq, kif ukoll dejta minn letteratura xjentifika, rapporti ta' sospetti ta' effetti sekondarji, studji ta' wara t-tqegħid fis-suq u studji sperimentali qabel ma



għamel ir-rakkomandazzjonijiet tiegħu. Aktar informazzjoni dwar l-istudji u l-konkluzjonijiet tas-CHMP hija disponibbli hawn taħt.

Ir-rakkomandazzjoni tas-CHMP intbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea li approvatha u adottat deċiżjoni legalment vinkolanti fl-Unjoni Ewropea (UE) kollha fl-24 ta' Ġunju 2013.

Informazzjoni lill-pazjenti

- Cilostazol jintuża fil-kura ta' klawdikazzjoni intermittenti, kundizzjoni fejn ikun hemm uġiġh waqt il-mixi u dan isir diffiċli minħabba problemi biċ-ċirkolazzjoni tad-demem fl-arterji tas-saqajn. Mediċini li fihom cilostazol huma disponibbli fl-UE taħt l-ismijiet Pletal u Ekistol.
- L-Aġenzija rrakkomandat xi restrizzjonijiet dwar l-użu ta' cilostazol. Jekk qed tiegħu mediċini li fihom cilostazol, għandek tagħmel appuntament mhux urgenti mat-tabib tiegħek biex jirrevedi l-kura tiegħek.
- It-tabib tiegħek ser javżak jekk għandekx tkompli tiegħu cilostazol, tieqafx tiegħu cilostazol, jew tbiddilx id-doża li qed tiegħu. Il-parir se jvarja għal kull pazjent skont fatturi bħal għażliet ta' stil tal-ħajja li jistgħu jtejbju l-kundizzjoni tiegħek, jekk is-sintomi tal-mixi tiegħek ikunux tjiebu minn mindu bdejt tiegħu cilostazol, jekk kellekx problemi reċenti tal-qalb, u liema mediċini oħra tkun qed tiegħu.
- Jekk ikollok xi mistoqsijiet, għandek tikkuntattja lit-tabib jew lill-ispjżjar tiegħek.

Informazzjoni lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom isegwu dawn ir-rakkomandazzjonijiet:

- Cilostazol għandu jintuża biss għal klawdikazzjoni intermittenti meta jsir tibdil fl-istil tal-ħajja (inkluż waqfien mit-tipjip u programmi ta' eżerċizzju) u interventi adegwati oħra weħidhom ma jkunux ipprođuew benefiċċju adegwat.
- Il-kura għandha tinbeda biss minn tobbja b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' klawdikazzjoni intermittenti, u għandha tiġi riveduta wara tliet xhur. Il-kura għandha titwaqqaf f'pazjenti li ma jkunux urew benefiċċju klinikament rilevanti.
- Cilostazol m'għandux jingħata lil pazjenti b'angina instabbli jew li kellhom infart mijokardijaku jew intervent koronarju (PCI) fl-aħħar sitt xhur, u lanqas lil dawk bi storja ta' takiarritmija severa.
- Cilostazol m'għandux ukoll jingħata lil pazjenti li jkunu qed jirċievu wkoll kemm l-aspirina kif ukoll clopidogrel, jew xi kombinazzjoni oħra ta' żewġ mediċini oħra jew aktar kontra l-plejtlits jew antikoagulant.
- Min jippreskrivi għandu jkun konxju tar-riskju ta' interazzjonijiet ma' cilostazol; id-doża tiegħu għandha titnaqqas f'pazjenti li jkunu qed jieħdu wkoll inibituri qawwija ta' CYP3A4 jew ta' CYP2C19.
- Professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa għandhom jirreferu l-pazjenti lit-tabib li jagħtihom il-mediċina kif xieraq.

Għat-tibdil shih lill-informazzjoni għat-tobba u l-pazjenti, ara taħt it-tab 'Dokumenti kollha'.

Aktar tagħrif dwar il-valutazzjoni:

Ir-rakkomandazzjonijiet tal-Aġenzija huma bbażati fuq reviżjoni mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP), li ħares lejn dejta disponibbli dwar il-benefiċċji u r-riskji ta' cilostazol.

- Cilostazol intwera li jipproduċi żidiet żgħir fid-distanza bil-mixi meta mqabbel ma' placebo; meta-analiżi ta' dejta miġbura minn pazjenti individwali minn disa' provi ta' effikaċja li fihom ħadu sehem 3,122 pazjent indikat żieda perċentwali medja mil-linja bażi ta' 59.4% għal cilostazol, meta mqabbel ma' 24.3% għall-placebo. Dan jikkorrispondi għal żieda assoluta fid-distanza bil-mixi ta' 87.4 metri u 43.7 metri rispettivament (minn linja bażi ta' madwar 133 metru). Is-CHMP ikkonkluda li d-daqs tal-benefiċċju kien klinikament importanti f'sottogrupp ta' pazjenti, u li r-rispons jista' jiġi stmat adegwament wara tliet xhur ta' kura.
- Dejta ta' sigurtà minn kważi 14,000 rapport ta' suspetti ta' reazzjonijiet avversi għall-mediċina (fil-kuntest ta' esponiment ta' aktar minn 6 miljun sena ta' pazjenti madwar id-dinja) u 4,000 avveniment fi studji mhux ta' intervent ikkonfermat il-profil magħruf tal-effett avvers ta' cilostazol minn provi kliniċi. Każijiet ta' emorraġija irrappreżentaw madwar 8% tar-rapporti spontanji. L-avvenimenti kardjovaskulari l-aktar komuni rrapportati kienu palpitazzjonijiet u takikardja (kull wieħed madwar 5% tat-total tar-rapporti spontanji).
- Is-sigurtà kardjovaskulari fit-tul ta' cilostazol ġiet eżaminata wara t-tqegħid fis-suq fl-istudju CASTLE¹, studju każwali bi blindaġġ doppju kkontrollat bi placebo li fih ħadu sehem 1,439 pazjent li ngħataw cilostazol 100 mg darbtejn kuljum (imnaqqas għal 50 mg darbtejn kuljum jekk meħtieġ) jew placebo. Il-prova, li eżaminat kull kawża ta' mortalità bħala l-endpoint primarju, twaqqfet kmieni (wara madwar 3 snin) minħabba r-rata għolja ta' persuni li telqu mill-prova fiż-żewġ gruppi (397 minn 721 pazjent li ħadu cilostazol u 391 minn 718-il pazjent li ħadu placebo) u minħabba rata ta' mortalità ferm anqas baxxa milli mistenni. Kien hemm 49 mewt fil-grupp ta' cilostazol, li minnhom 12 kienu dovuti għal disturb kardijaċi, u 52 fil-grupp tal-placebo (13 kardijaċi). Meta l-endpoint kompost ta' morbidità tal-qalb (avvenimenti koronarji u ċerebrovaskulari) u mortalità kienu kkunsidrati, kien hemm 135 avveniment bi cilostazol u 153 bil-placebo. Għalkemm id-disinn u t-terminazzjoni bikrija tal-istudju jillimitaw il-konkluzjonijiet li jistgħu jingibdu, dawn ir-riżultati jipprovdu xi riassigurazzjoni fir-rigward tas-sigurtà kardjovaskulari ta' cilostazol.
- Analizi tad-dejta disponibbli tissuggerixxi żieda fir-riskju ta' emorraġija meta cilostazol jingħata lil pazjenti li wkoll ikunu qed jieħdu kemm aspirina kif ukoll clopidogrel. Madankollu l-evidenza tissuggerixxi li cilostazol waħdu, jew flimkien ma' mediċina unika oħra kontra l-plejtlits, ma jżid ir-riskju ta' fsada.

Bħala konkluzjoni, is-CHMP ikkunsidra li għalkemm bħala medja l-effikaċja ta' cilostazol hija żgħira, hemm grupp żgħir ta' pazjenti li fuqhom huwa ta' rilevanza klinika, mhux l-inqas biex jgħinhom jibdew programmi ta' eżerċizzju. Għalkemm ir-rapporti ta' suspetti ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina qajmu xi tħassib dwar is-sigurtà, dawn ma ġewx issostanzjati fid-dejta mill-provi kliniċi (inkluż l-istudju CASTLE), u jibqa' possibbli li fil-prattika klinika jiġu esklużi pazjenti f'riskju għoli. Is-CHMP għalhekk irrakkomanda għadd ta' miżuri biex l-użu ta' cilostazol jiġi mmirat lejn il-popolazzjoni l-aktar probabbli li tibbenefika, u li fuqha r-riskju ta' effetti sekondarji huwa baxx.

Referenzi.

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.

Aktar dwar il-medicina

Cilostazol hija medicina li tintuża biex ittejjeb id-distanza bil-mixi f'pazjenti bi klawdikazzjoni intermittenti minħabba mard arterjali periferali ostruttiv (imblukkar u tidjiq tal-arterji tal-riglejn, li jwassal għal tnaqqis fil-fluss tad-demem).

Medicini li fihom cilostazol ġew approvati fl-UE permezz ta' proċeduri nazzjonali sa mill-2000 u huma disponibbli fi Franza, il-Ġermanja, l-Italja, Spanja, l-Isvezja u r-Renju Unit taħt l-ismijiet invintati Pletal u Ekistol.

Cilostazol jaħdem billi jimblokka enzima magħrufa bħala phosphodiesterase tat-tip 3, li tinsab fil-ħitan tal-arterji u hija nvoluta fil-proċessi varji li jaffettwaw iċ-ċirkolazzjoni, inkluż aggregazzjoni (tagħqid flimkien) tal-plejtlits tad-demem u tidjiq tal-arterji. L-imblukkar tal-enzima jnaqqas dawn l-azzjonijiet u l-fluss tad-demem jitjieb, li jippermetti lill-pazjenti jimxu aktar mingħajr uġiġh inkapaċitanti.

Aktar dwar il-proċedura

Ir-reviżjoni ta' cilostazol inbdiet fuq talba ta' Spanja, skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE.

L-Aġenzija Spanjola għall-Medicini u l-Prodotti tas-Saħħa (AEMPS) talbet lis-CHMP iwettaq valutazzjoni sħiħa tal-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' cilostazol u biex joħroġ opinjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti li fihom cilostazol għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew irtirati fl-UE kollha.

It-talba kienet ġejja wara rapporti lill-aġenzija Spanjola ta' effetti avversi serji li jaffettwaw il-qalb inklużi attakki tal-qalb fatali, angina u aritmiji (taħbit irregolari tal-qalb) kif ukoll każijiet ta' fsada serja nkluz fsada fil-moħħ. Ħafna mill-pazjenti li ġew preskritti l-medicina kienu ħafna akbar fl-età, u kienu qed jieħdu aktar medicini, minn dawk li oriġinarjament kienu ttestjati qabel it-tqegħid fis-suq, li jista' jispjega r-riskju akbar ta' effetti sekondarji. Kien hemm evidenza li ħafna minn dawn il-pazjenti kellhom iwaqqfu l-medicina. Barra minn hekk, il-benefiċċji tal-kura kienu żgħar.

L-opinjoni tas-CHMP ġiet mgħoddija lill-Kummissjoni Ewropea, li ħarġet deċiżjoni finali li tapprova l-opinjoni fl-24 ta' Ġunju 2013.