



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 juni 2013
EMA/423411/2013

Europees Geneesmiddelenbureau doet aanbeveling tot beperking van het gebruik van cilostazolbevattende geneesmiddelen

Op 22 maart 2013 heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau aanbevolen dat het gebruik van cilostazolbevattende geneesmiddelen bij de behandeling van *claudicatio intermittens* – een aandoening waarbij een slechte bloedtoevoer naar de beenspieren pijn veroorzaakt en het vermogen om te lopen aantast – zou moeten worden beperkt aan de hand van een reeks nieuwe maatregelen die als doel hebben zich te richten op een patiëntenpopulatie waarbij er klinische voordelen zijn en tegelijkertijd belangrijke risico's tot een minimum te beperken.

De aanbevelingen volgden op een bestudering van huidig bewijsmateriaal dat aangaf dat de bescheiden voordelen van deze geneesmiddelen, namelijk hun vermogen om de afstand te vergroten die patiënten kunnen lopen, slechts bij een beperkte subgroep van patiënten groter zijn dan de risico's ervan, in het bijzonder de risico's van bijwerkingen die het hart aantasten of ernstige bloedingen.

Cilostazolbevattende geneesmiddelen zijn in de EU verkrijgbaar onder de namen Pletal en Ekistol.

Het Comité heeft aanbevolen dat cilostazol alleen zou moeten worden gebruikt bij patiënten van wie de symptomen ondanks eerdere veranderingen in de leefgewoonten, zoals het overgaan op lichaamsbeweging, een gezond dieet en het stoppen met roken, niet zijn verbeterd. Bovendien dienen cilostazolbevattende geneesmiddelen niet te worden gebruikt bij patiënten die hebben geleden aan ernstige tachyarritmie (snel, abnormaal hartritme) of recente instabiele angina, een hartaanval of bypasschirurgie, of die twee of meer bloedplaatjesaggregatieremmende middelen of anticoagulantia zoals aspirine en clopidogrel gebruiken.

Artsen dienen hun patiënten bij hun volgende routineafpraak opnieuw te bekijken en te beoordelen of voortzetting van de cilostazolbehandeling gepast is.

Gedetailleerde aanbevelingen voor patiënten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden hieronder beschreven.

Het Spaans agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (AEMPS) verzocht het CHMP een beoordeling van deze geneesmiddelen uit te voeren, na een aantal meldingen van ernstige vermoedelijke bijwerkingen, met name die welke het hart aantasten, alsook gevallen van ernstige bloedingen.



Alvorens zijn aanbevelingen te doen onderzocht het CHMP beschikbare gegevens uit klinische proeven over de baten en risico's van de geneesmiddelen, verstrekt door de bedrijven die deze geneesmiddelen in de handel brengen, alsook gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, meldingen van vermoedelijke bijwerkingen, post-marketingonderzoeken en experimentele onderzoeken. Meer informatie over de onderzoeken en de conclusies van het CHMP wordt hieronder gegeven.

De aanbeveling van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die deze bekrachtigde en op 24 juni 2013 een in de hele Europese Unie (EU) juridisch bindend besluit nam.

Informatie voor patiënten

- Cilostazol wordt gebruikt voor de behandeling van *claudicatio intermittens*, een aandoening waarbij lopen pijnlijk en moeilijk wordt vanwege problemen met de bloedsomloop in de slagaders van de benen. Cilostazolbevattende geneesmiddelen zijn in de EU verkrijgbaar onder de namen Pletal en Ekistol.
- Het Geneesmiddelenbureau heeft een aantal beperkingen voor het gebruik van cilostazol aanbevolen. Als u cilostazolbevattende geneesmiddelen gebruikt, moet u een niet-dringende afspraak met uw arts maken om uw behandeling opnieuw te bekijken.
- Uw arts zal u adviseren of u het gebruik van cilostazol moet voortzetten, met het gebruik van cilostazol moet stoppen of de dosis die u gebruikt moet veranderen. Het advies zal voor iedere patiënt anders zijn en afhangen van factoren zoals opties voor leefgewoonten die uw aandoening zouden kunnen verbeteren en het antwoord op de vraag of uw loopsymptomen zijn verbeterd sinds u met cilostazol begon, of u recente hartproblemen heeft gehad en welke andere geneesmiddelen u gebruikt.
- Als u nog vragen hebt, dient u contact op te nemen met uw arts of apotheker.

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten deze aanbevelingen volgen:

- Cilostazol mag alleen worden gebruikt voor *claudicatio intermittens* wanneer veranderingen in de leefgewoonten (zoals stoppen met roken en programma's voor lichaamsbeweging) en andere gepaste interventies alléén niet hebben geleid tot een voldoende voordeel.
- De behandeling mag alleen worden begonnen door artsen met ervaring in de behandeling van *claudicatio intermittens*, en dient na drie maanden te worden beoordeeld. De behandeling moet worden stopgezet bij patiënten die geen klinisch relevant voordeel hebben getoond.
- Cilostazol mag niet worden gegeven aan patiënten die instabiele angina hebben of die in de afgelopen zes maanden een myocardinfarct of een coronaire interventie (PCI) hebben gehad, en ook niet aan personen met een voorgeschiedenis van ernstige tachyritmie.
- Cilostazol mag ook niet worden gegeven aan patiënten die tevens zowel aspirine als clopidogrel krijgen, of elke andere combinatie van twee of meer aanvullende bloedplaatjesaggregatieremmende middelen of anticoagulantia.
- Voorschrijvers moeten zich bewust zijn van het risico van interacties met cilostazol; de dosis ervan moet worden verlaagd bij patiënten die ook sterke remmers van CYP3A4 of CYP2C19 gebruiken.

- Andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten, waar van toepassing, patiënten doorverwijzen naar de voorschrijvend arts.

Voor de volledige veranderingen in de informatie voor artsen en patiënten kunt u terecht onder de tab 'Alle documenten'.

Meer informatie over de beoordeling:

De aanbevelingen van het Geneesmiddelenbureau zijn gebaseerd op een beoordeling door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat de beschikbare gegevens over de baten en risico's van cilostazol heeft bestudeerd.

- Het is aangetoond dat cilostazol bescheiden toename in de loopafstand produceert, vergeleken met placebo; meta-analyse van samengevoegde gegevens van individuele patiënten uit negen werkzaamheidsonderzoeken onder in totaal 3 122 patiënten wees op een gemiddelde procentuele toename ten opzichte van de uitgangswaarde met 59,4% voor cilostazol, vergeleken met 24,3% voor placebo. Dit kwam overeen met een absolute toename in de loopafstand met respectievelijk 87,4 meter en 43,7 meter (ten opzichte van een uitgangswaarde van ongeveer 133 meter). Het CHMP concludeerde dat de grootte van het voordeel klinisch belangrijk was bij een subgroep van de patiënten, en dat de respons na drie maanden behandeling voldoende kan worden beoordeeld.
- Veiligheidsgegevens op basis van bijna 14 000 meldingen over vermoedelijke bijwerkingen (in de context van meer dan zes miljoen patiëntenjaren blootstelling wereldwijd) en 4 000 voorvallen in niet-interventionele onderzoeken bevestigden het bekende bijwerkingenprofiel van cilostazol op basis van klinische proeven. Gevallen van hemorragie vertegenwoordigden ongeveer 8% van de spontane meldingen. De vaakst voorkomende cardiovasculaire voorvallen die werden gemeld, waren palpitaties en tachycardie (elk ongeveer 5% van de totale spontane meldingen).
- De cardiovasculaire veiligheid op lange termijn van cilostazol werd na het in de handel brengen onderzocht in het CASTLE-onderzoek¹, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 1 439 patiënten die tweemaal daags 100 mg cilostazol (zo nodig verminderd tot tweemaal daags 50 mg) of placebo kregen. De proef, waarin mortaliteit door alle oorzaken als primair eindpunt werd onderzocht, werd vroeg beëindigd (na ongeveer drie jaar) vanwege een hoog afvalpercentage in beide groepen (397 van de 721 patiënten op cilostazol en 391 van de 718 patiënten die placebo kregen) en vanwege een veel lager mortaliteitspercentage dan verwacht. Er waren 49 sterfgevallen in de cilostazolgroep, waarvan 12 te wijten waren aan cardiale stoornissen, en 52 in de placebogroep (13 cardiaal). Wanneer een samengesteld eindpunt van cardiale morbiditeit (coronaire en cerebrovasculaire voorvallen) en mortaliteit in aanmerking werd genomen, waren er 135 voorvallen met cilostazol en 153 met placebo. Hoewel de opzet en vroege beëindiging van het onderzoek beperkend zijn voor de conclusies die kunnen worden getrokken, verschaffen deze resultaten enige geruststelling met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid van cilostazol.
- Analyse van de beschikbare gegevens wijst op een verhoogd risico op hemorragie wanneer cilostazol wordt gegeven aan patiënten die eveneens zowel aspirine als clopidogrel gebruiken. Het bewijsmateriaal suggereert echter dat cilostazol alléén, of in combinatie met één ander bloedplaatjesaggregatieremmend middel, het risico op bloedingen niet verhoogt.

Samenvattend was het CHMP van mening dat, hoewel gemiddeld genomen de werkzaamheid van cilostazol bescheiden is, er een kleine groep patiënten is bij wie het klinisch relevant is, niet in het minst om hen te helpen met het beginnen van programma's voor lichaamsbeweging. Hoewel meldingen over vermoedelijke bijwerkingen enkele bedenkingen over de veiligheid hebben doen ontstaan, zijn deze niet bevestigd door de gegevens van klinische proeven (waaronder het CASTLE-

onderzoek), en het blijft mogelijk om in de klinische praktijk patiënten uit te sluiten die een hoog risico lopen. Het CHMP heeft daarom een aantal maatregelen aanbevolen die als doel hebben zich te richten op het gebruik van cilostazol door de populatie die er het meest waarschijnlijk baat bij zal vinden en waarbij het risico op bijwerkingen laag is.

Referenties.

1. Hiatt, W.R., S.R. Money & E.P. Brass (2008), "Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects)", in *Journal of Vascular Surgery*, vol. 47, blz. 330-336.

Meer over het geneesmiddel

Cilostazol is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor verbetering van de loopafstand bij patiënten die *claudicatio intermittens* hebben als gevolg van perifere arteriële obstructieve ziekte (obstructie en vernauwing van de slagaders van de benen, leidend tot verminderde bloedstroming).

Geneesmiddelen die cilostazol bevatten, zijn sinds 2000 in de EU via nationale procedures goedgekeurd en zijn verkrijgbaar in Frankrijk, Duitsland, Italië, Spanje, Zweden en het Verenigd Koninkrijk onder de fantasienamen Pletal en Ekistol.

Cilostazol werkt door middel van het blokkeren van een enzym dat fosfodiësterase type 3 wordt genoemd, dat wordt aangetroffen in de wanden van slagaders en betrokken is bij verschillende processen die invloed hebben op de bloedcirculatie, waaronder aggregatie (samenklontering) van bloedplaatjes en vernauwing van de slagaders. Blokkering van het enzym vermindert deze effecten en verbetert de bloedstroming, waardoor de patiënten verder kunnen lopen zonder invaliderende pijn.

Meer over de procedure

De beoordeling van cilostazol werd in gang gezet op verzoek van Spanje, krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG.

Het Spaans agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (AEMPS) verzocht het CHMP een volledige beoordeling van de baten-risicoverhouding van cilostazol uit te voeren en een advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van cilostazolbevattende producten in de hele EU moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst dan wel ingetrokken.

Het verzoek volgde op meldingen aan het Spaanse agentschap over ernstige bijwerkingen die het hart aantasten, waaronder fatale hartaanvallen, angina en aritmieën (onregelmatige hartslag), alsook gevallen van ernstige bloedingen waaronder bloedingen in de hersenen. Velen van de patiënten die het geneesmiddel kregen voorgeschreven, waren veel ouder en gebruikten meer geneesmiddelen dan degenen bij wie het middel oorspronkelijk werd getest alvorens het op de markt te brengen, wat het verhoogde risico op bijwerkingen kan verklaren. Er waren aanwijzingen dat velen van deze patiënten het gebruik van het geneesmiddel moesten stopzetten. Bovendien waren de voordelen van de behandeling bescheiden.

Het advies van het CHMP werd doorgestuurd naar de Europese Commissie, die op 24 juni 2013 een definitief besluit uitbracht waarin het advies werd bekrachtigd.