



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 czerwca 2013 r.
EMA/423411/2013

Europejska Agencja Leków zaleca ograniczenie stosowania leków zawierających cilostazol

Dnia 22 marca 2013 r. Komitet Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków zalecił, aby stosowanie leków zawierających cilostazol w leczeniu chromania przestankowego – stanu, w którym upośledzony dopływ krwi do mięśni nóg powoduje ból i ogranicza zdolność chodzenia – było ograniczone oraz aby zastosować szereg nowych wyznaczników w celu określenia populacji docelowej, w której leczenie przynosi korzyści kliniczne przy jednoczesnej minimalizacji poważnych zagrożeń.

Zalecenia wynikają z przeglądu aktualnych dowodów, które wskazują, że skromne korzyści, które te leki przynoszą, pod postacią wydłużenia dystansu, który pacjenci są w stanie przejść, jedynie nieznacznie przewyższają zagrożenia, w szczególności zagrożenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony serca lub poważnych krwawień w ograniczonej podgrupie pacjentów.

Leki zawierające cilostazol są dostępne w UE pod nazwą Pletal i Ekistol.

Komitet zalecił, aby cilostazol był stosowany wyłącznie u pacjentów, u których objawy nie uległy złagodzeniu pomimo zastosowania zmian stylu życia, jak ćwiczenia fizyczne, zdrowa dieta i zaprzestanie palenia tytoniu. Dodatkowo leki zawierające cilostazol nie powinny być stosowane u pacjentów, u których występowały poważne tachyarytmie (szybki, nieprawidłowy rytm serca) lub niedawna niestabilna dławica, zawał serca, którzy byli poddani pomostowaniu aortalno-wieńcowemu oraz którzy przyjmują dwa lub więcej leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwkrzepliwych, jak aspiryna i kłopidogrel.

Lekarze przy kolejnej rutynowej wizycie powinni ocenić stan pacjentów i ustosunkować się do dalszego istnienia wskazań do leczenia cilostazolem.

Szczegółowe zalecenia dla lekarzy i pracowników służby zdrowia zamieszczono poniżej.

Hiszpańska Agencja ds. Leków i Produktów Zdrowotnych (AEMPS) zwróciła się z prośbą do CHMP o przeprowadzenia kontroli tych leków po serii doniesień o wystąpieniu przypuszczalnych zdarzeń niepożądanych, szczególnie dotyczących serca, a także przypadków poważnych krwawień.

Przed sformułowaniem zaleceń CHMP przeanalizował dostępne dane z badań klinicznych dotyczące korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem tych leków, dostarczone przez firmy wprowadzające te leki do obrotu, a także dane z literatury medycznej, doniesienia o przypuszczalnych zdarzeniach



niepożądanych oraz z badań po wprowadzeniu leku do obrotu i badań eksperymentalnych. Więcej informacji na temat badań i wniosków CHMP zawarto poniżej.

Zalecenie CHMP wysłano do Komisji Europejskiej, która je zatwierdziła i dnia 24 czerwca 2013 r. podjęła decyzję wiążącą prawnie na terenie całej Unii Europejskiej.

Informacja dla pacjentów

- Cilostazol służy do leczenia chromania przestankowego – stanu chorobowego, w którym chodzenie sprawia ból i trudność w wyniku zaburzeń krążenia krwi w tętnicach nóg. Leki zawierające cilostazol są dostępne w UE pod nazwą Pletal i Ekistol.
- Agencja zaleciła wprowadzenie pewnych ograniczeń stosowania cilostazolu. Jeżeli Pan/Pani przyjmuje lek zawierający cilostazol, powinien/powinna Pan/Pani umówić się na rutynową wizytę u lekarza celem skontrolowania leczenia.
- Lekarz zaleci, czy powinien/powinna Pan/Pani kontynuować przyjmowanie cilostazolu, zaprzestać przyjmowania cilostazolu lub zmienić dawkę przyjmowanego leku. Zalecenie będzie zależeć od takich czynników, jak możliwość zmiany stylu życia, która może poprawić Pana/Pani stan zdrowia, czy objawy związane z chodzeniem uległy złagodzeniu od momentu rozpoczęcia przyjmowania cilostazolu, czy w ostatnim czasie u Pana/Pani wystąpił zawał serca oraz inne leki, które Pan/Pani przyjmuje.
- W przypadku pytań należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Informacja dla pracowników służby zdrowia

Pracownicy służby zdrowia powinni stosować się do poniższych zaleceń:

- Cilostazol powinien być stosowany wyłącznie w leczeniu chromania przestankowego, gdy nie uzyskano wystarczających korzyści przez zmiany stylu życia (w tym zaprzestanie palenia i programy ćwiczeń) i inne odpowiednie interwencje.
- Leczenie winno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu chromania przestankowego i powinno być oceniane po trzech miesiącach. U pacjentów, u których nie uzyskano korzyści istotnych klinicznie, leczenie należy przerwać.
- Nie należy podawać cilostazolu pacjentom z niestabilną dławicą lub którzy przebyli zawał serca lub interwencję wieńcową (PCI) w przeciągu ostatnich sześciu miesięcy ani też osobom z poważnymi tachyarytmiami w wywiadzie.
- Cilostazolu nie należy również podawać pacjentom przyjmującym jednocześnie aspirynę i kłopidogrel ani też dowolną kombinację dwóch lub więcej dodatkowych leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwkrzepliwych.
- Lekarze przepisujący powinni być świadomi interakcji z cilostazolem; dawkę tego leku należy zmniejszyć u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4 lub CYP2C19.
- Inni pracownicy służby zdrowia powinni w razie potrzeby kierować pacjentów do lekarzy przepisujących ten lek.

Wszystkie zmiany informacji dla lekarzy i pacjentów znajdują się w zakładce „Wszystkie dokumenty”.

Więcej informacji na temat oceny:

Zalecenia Agencji są oparte na przeglądzie przeprowadzonym przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), który skontrolował dostępne dane dotyczące korzyści i zagrożeń związanych z przyjmowaniem cilostazolu.

- Wykazano, że cilostazol przynosi skromną poprawę dystansu chodzenia w porównaniu do placebo; metaanaliza zebranych danych indywidualnych pacjentów z dziewięciu badań skuteczności, obejmująca 3122 pacjentów, wykazała średni odsetkowy wzrost względem punktu wyjściowego równy 59,4% dla cilostazolu oraz 24,3% dla placebo. Odpowiadało to bezwzględemu wydłużeniu dystansu chodzenia odpowiednio o 87,4 i 43,7 metra (wyjściowo wynosił on około 133 metry). CHMP był zdania, że stopień korzyści był klinicznie istotny w podgrupie pacjentów oraz że odpowiedź można w wystarczającym stopniu ocenić po trzech miesiącach leczenia.
- Dane bezpieczeństwa z prawie 14 000 doniesień o niepożądanym działaniu leku (w kontekście ekspozycji rzędu ponad 6 milionów pacjento-lat na całym świecie) oraz 4000 zdarzeń w badaniach nieinterwencyjnych potwierdziły dotychczasowy profil zdarzeń niepożądanych cilostazolu określony w badaniach klinicznych. Przypadki krwotoku stanowiły około 8% tych spontanicznych doniesień. Najczęstszymi opisywanymi zdarzeniami niepożądanymi ze strony układu krążenia były kołatania serca i tachykardia (każde z nich stanowiło około 5% ogólnej ilości spontanicznych doniesień).
- Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania cilostazolu w zakresie układu krążenia oceniano w badaniu po wprowadzeniu do obrotu CASTLE¹, które było badaniem z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo i obejmowało 1439 pacjentów otrzymujących cilostazol w dawce 100 mg dwa razy dziennie (w razie potrzeby zredukowanej do 50 mg dwa razy dziennie) lub placebo. To badanie, w którym oceniano jako główny punkt końcowy śmiertelność ogółem, było przerwane przedwcześnie (po około 3 latach) z powodu wysokiego odsetka pacjentów przerywających leczenie (397 z 721 w grupie cilostazolu i 391 z 718 w grupie placebo) oraz z powodu znacznie niższej śmiertelności od oczekiwanej. W grupie cilostazolu stwierdzono 49 zgonów, spośród których 12 było spowodowanych zaburzeniami kardiologicznymi, a w grupie placebo – 52 zgonów (13 kardiologicznych). Oceniając złożony punkt końcowy zapadalności sercowej (zdarzenia wieńcowe i naczyniowo-mózgowe) oraz śmiertelność, zanotowano 135 zdarzeń w grupie cilostazolu i 153 w grupie placebo. Mimo iż konstrukcja i przedwczesne przerwanie badania ograniczają możliwości wnioskowania, wyniki te napawają pewnym optymizmem co do bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego stosowania cilostazolu.
- Analiza dostępnych danych sugeruje podwyższone ryzyko krwotoku w przypadku podawania cilostazolu pacjentom przyjmującym jednocześnie aspirynę i kłopidogrel. Jednakże dowody sugerują, że ani sam cilostazol, ani jego skojarzenie z jednym innym lekiem przeciwplateletowym nie powoduje zwiększenia ryzyka krwawienia.

Podsumowując, CHMP jest zdania, że choć ogólnie rzecz biorąc skuteczność cilostazolu jest skromna, istnieje niewielka grupa pacjentów, u których jest ona istotna klinicznie co najmniej na tyle, aby wspomóc ich w rozpoczęciu programu ćwiczeń. Mimo iż doniesienia o podejrzeniach niepożądanego działania leku wzbudziły pewne obawy co do bezpieczeństwa, nie zostały one poparte danymi z badań klinicznych (w tym badania CASTLE) oraz nadal możliwe jest wyłączenie w praktyce klinicznej pacjentów wysokiego ryzyka. Dlatego też CHMP zalecił pewne środki w celu ograniczenia stosowania cilostazolu do populacji, w której korzyści są najbardziej spodziewane oraz w której ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest niskie.

Piśmiennictwo.

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.

Więcej informacji na temat leku

Cilostazol jest lekiem stosowanym w celu wydłużenia dystansu chodzenia u pacjentów z chromaniem przestankowym wskutek miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych (zwężenia i niedrożności tętnic w kończynach, prowadzących do ograniczenia przepływu krwi).

Leki zawierające cilostazol są zatwierdzone w UE w drodze procedur krajowych od 2000 r. i są dostępne we Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii pod nazwami własnymi Pletal i Ekistol.

Działanie cilostazolu polega na blokowaniu enzymu zwanego fosfodiesterazą typu 3, który znajduje się w ścianach tętnic i bierze udział w różnych procesach wpływających na krążenie, w tym agregacji (zlepianiu się) płytek krwi i zwężaniu tętnic. Blokada tego enzymu hamuje te procesy i poprawia przepływ krwi, co umożliwia pacjentom dłuższe chodzenie bez bólu ograniczającego wysiłek.

Więcej informacji na temat procedury

Kontrolę cilostazolu przeprowadzono na wniosek Hiszpanii, na mocy artykułu 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Hiszpańska Agencja ds. Leków i Produktów Leczniczych (AEMPS) zwróciła się do CHMP o przeprowadzenie pełnej oceny stosunku korzyści do ryzyka cilostazolu i wydanie opinii, czy dopuszczenie do obrotu produktów zawierających cilostazol na terenie UE winno być utrzymane, zmienione, zawieszone czy wycofane.

Wniosek poprzedziły doniesienia przekazywane hiszpańskiej agencji o poważnych zdarzeniach niepożądanych dotyczących serca, w tym śmiertelnych zawałach serca, dławicy i zaburzeniach rytmu serca (niemiarowe bicie serca), a także przypadkach poważnych krwawień, w tym krwawień w obrębie mózgu. Wielu pacjentów, którym przepisywano ten lek, było znacznie starszych i przyjmujących więcej leków, niż osoby, na których lek pierwotnie testowano przed wprowadzeniem do obrotu, co może wyjaśniać zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono, że wielu z tych pacjentów musiało przerwać przyjmowanie leku. Oprócz tego korzyści z leczenia były skromne.

Opinię CHMP przesłano do Komisji Europejskiej, która dnia 24 czerwca 2013 r. wydała ostateczną decyzję popierającą tą opinię.