

24 de junho de 2013
EMA/423411/2013

Agência Europeia de Medicamentos recomenda limitação da utilização dos medicamentos contendo cilostazol

Em 22 de março de 2013, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos recomendou a limitação da utilização dos medicamentos contendo cilostazol no tratamento da claudicação intermitente – uma patologia em que uma má circulação sanguínea nas pernas causa dores e afeta a capacidade de caminhar – através de uma série de novas medidas destinadas a uma população de doentes que apresentam benefícios clínicos e que, ao mesmo tempo, minimizam os riscos importantes.

As recomendações seguiram uma revisão das evidências atuais que indicava que os benefícios modestos destes medicamentos, ou seja, a capacidade para aumentar a distância que os doentes conseguem caminhar, são apenas superiores aos seus riscos, sobretudo os riscos de efeitos secundários que afetam o coração ou hemorragias graves, num subgrupo limitado de doentes.

Os medicamentos contendo cilostazol estão disponíveis na UE com o nome de Pletal e Ekistol.

O Comité recomendou que o cilostazol só deve ser utilizado em doentes cujos sintomas não melhoraram, apesar de alterações prévias ao estilo de vida, como prática de exercício físico, dieta saudável e cessação tabágica. Adicionalmente, os medicamentos contendo cilostazol não devem ser utilizados em doentes que sofreram de taquiarritmia grave (ritmo cardíaco rápido e anormal) ou de angina de peito instável recente, ataque cardíaco ou cirurgia de bypass, ou que estejam a tomar dois ou mais medicamentos antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes, tais como a aspirina e o clopidogrel.

Os médicos devem analisar os seus doentes na próxima consulta de rotina marcada e avaliar a adequação continuada do tratamento com o cilostazol.

São apresentadas abaixo recomendações detalhadas para os doentes e profissionais de saúde.

A agência espanhola de medicamentos e produtos de saúde (AEMPS) pediu ao CHMP que procedesse a uma revisão destes medicamentos, após receção de uma série de notificações de casos de suspeita de efeitos secundários graves, afetando sobretudo o coração, bem como casos de hemorragia grave.

Antes de fazer as suas recomendações, o CHMP examinou os dados de ensaios clínicos disponíveis sobre os benefícios e riscos fornecidos pelas empresas que comercializam estes medicamentos, bem como dados da literatura científica, notificações de casos de suspeita de efeitos secundários, estudos

pós-comercialização no mercado e estudos experimentais. São fornecidas a seguir mais informações acerca dos estudos e das conclusões do CHMP.

Em 24 de junho de 2013, a recomendação do CHMP foi enviada para a Comissão Europeia, a qual a autorizou e adotou uma decisão juridicamente vinculativa em toda a União Europeia (UE).

Informações destinadas aos doentes

- O cilostazol é utilizado para o tratamento da claudicação intermitente, uma patologia em que o ato de caminhar se torna doloroso e difícil por causa de problemas com a circulação sanguínea nas artérias das pernas. Os medicamentos contendo cilostazol estão disponíveis na UE com o nome de Pletal e Ekistol.
- A Agência recomendou algumas restrições à utilização do cilostazol. Se está a tomar medicamentos contendo cilostazol, deve marcar uma consulta não urgente com o seu médico para que este reveja o seu tratamento.
- O seu médico irá informá-lo se deve continuar a tomar o cilostazol, deixar de tomar o cilostazol ou alterar a dose que está a tomar. A decisão irá variar de doente para doente dependendo de fatores, como opções de estilo de vida que possam melhorar a sua patologia, se os seus sintomas de caminhada melhoraram desde o início da toma do cilostazol, se sofreu recentemente de problemas cardíacos e outros medicamentos que possa estar a tomar.
- Caso ainda tenha dúvidas, deve contactar o seu médico ou farmacêutico.

Informações destinadas aos profissionais de saúde

Os profissionais de saúde devem seguir as seguintes recomendações:

- O cilostazol só deve ser utilizado para a claudicação intermitente quando as alterações ao estilo de vida (incluindo cessação tabágica e programas de exercício) e outras intervenções adequadas isoladamente não tenham produzido o benefício adequado.
- O tratamento só deve ser iniciado por médicos com experiência no tratamento da claudicação intermitente e deve ser revisto após três meses. O tratamento deve ser interrompido em doentes que não apresentem benefícios clinicamente relevantes.
- O cilostazol não deve ser administrado a doentes que tenham angina instável, que tenham tido enfarte do miocárdio ou intervenção coronária (PCI) nos últimos seis meses ou com história de taquiarritmia grave.
- O cilostazol também não deve ser administrado a doentes que estejam igualmente a tomar aspirina e clopidogrel, ou qualquer combinação de dois ou mais medicamentos antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes.
- Os prescritores devem estar cientes do risco de interações com o cilostazol; a dose deve ser reduzida em doentes também a tomarem inibidores fortes do CYP3A4 ou CYP2C19.
- Outros profissionais de saúde devem, conforme adequado, encaminhar os doentes para o médico assistente.

Para as alterações integrais nas informações destinadas aos médicos e doentes, consulte o separador "Todos os documentos".

Mais informações acerca da avaliação:

As recomendações da Agência baseiam-se numa revisão realizada pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), a qual analisou os dados disponíveis relacionados com os benefícios e riscos do cilostazol.

- Demonstrou-se que o cilostazol produz aumentos modestos da distância de caminhada em comparação com o placebo; a meta-análise dos dados agregados dos doentes individuais de nove ensaios da eficácia que incluíram 3 122 doentes indicou um aumento percentual médio desde o nível inicial de 59,4% para o cilostazol, em comparação com 24,3% no caso do placebo. Isto corresponde a um aumento absoluto da distância de caminhada de 87,4 metros e 43,7 metros, respetivamente (desde um nível inicial de cerca de 133 metros). O CHMP concluiu que a grandeza do benefício era clinicamente importante num subgrupo de doentes e que a resposta pode ser adequadamente avaliada após três meses de tratamento.
- Os dados de segurança de praticamente 14 000 notificações de casos de suspeita de reações adversas medicamentosas (no contexto de mais de 6 milhões de doentes-anos de exposição no mundo inteiro) e 4 000 acontecimentos em estudos não intervencionais confirmaram o perfil de efeitos adversos conhecidos do cilostazol a partir de ensaios clínicos. Os casos de hemorragia representaram cerca de 8% das notificações espontâneas. Os acontecimentos cardiovasculares notificados com mais frequência foram palpitações e taquicardia (cada um cerca de 5% das notificações espontâneas totais).
- A segurança cardiovascular em longo prazo do cilostazol foi analisada no período pós-comercialização no mercado no estudo CASTLE¹, um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo que incluiu 1 439 doentes que receberam cilostazol 100 mg duas vezes por dia (dose reduzida para 50 mg duas vezes por dia, se necessário) ou placebo. O ensaio, que analisou a taxa de mortalidade total como um parâmetro de avaliação final primário, foi finalizado mais cedo (após cerca de 3 anos) devido a uma elevada taxa de abandono em ambos os grupos (397 num total de 721 doentes a tomarem cilostazol e 391 num total de 718 doentes a tomarem placebo) e por causa de uma taxa de mortalidade substancialmente inferior à prevista. Ocorreram 49 mortes no grupo do cilostazol, 12 das quais causadas por cardiopatias, e 52 no grupo do placebo (13 cardíacos). Quando se considerou um parâmetro de avaliação final composto de morbilidade cardíaca (acontecimentos coronários e vasculares cerebrais) e mortalidade cardíaca, ocorreram 135 acontecimentos com o cilostazol e 153 com o placebo. Ainda que o desenho e a finalização precoce do estudo limitem as conclusões a que se podem chegar, estes resultados fornecem algumas garantias no que se refere à segurança cardiovascular do cilostazol.
- A análise dos dados disponíveis sugere um risco elevado de hemorragia quando o cilostazol é administrado a doentes a tomarem também aspirina e clopidogrel. Contudo, as evidências sugerem que o cilostazol isoladamente, ou em combinação com outro medicamento antiagregante plaquetário, não aumenta o risco de hemorragia.

Em conclusão, o CHMP considerou que, embora, em média, a eficácia do cilostazol seja modesta, existe um pequeno grupo de doentes nos quais esta assume uma relevância clínica, além de ajudá-los a iniciar programas de exercício. Ainda que as notificações de casos de suspeita de reações adversas medicamentosas tenham gerado algumas questões de segurança, estas não foram consubstanciadas pelos dados dos ensaios clínicos (incluindo do estudo CASTLE), continuando a ser possível excluir os doentes de alto risco na prática clínica. Por conseguinte, o CHMP recomendou uma série de medidas destinadas à utilização do cilostazol na população com maior probabilidade de beneficiar deste e na qual o risco de efeitos secundários é baixo.

Referências.

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.

Informações adicionais acerca do medicamento

O cilostazol é um medicamento que é utilizado para melhorar a distância de caminhada nos doentes com claudicação intermitente causada por doença arterial obstrutiva periférica (obstrução e estreitamento das artérias dos membros, que provocam um fluxo sanguíneo reduzido).

Os medicamentos contendo cilostazol têm sido aprovados na UE por meio de procedimentos nacionais desde 2000 e estão disponíveis na Alemanha, Espanha, França, Itália, Reino Unido e Suécia, com os nomes de fantasia Pletal e Ekistol.

O modo de funcionamento do cilostazol consiste em bloquear uma enzima chamada fosfodiesterase de tipo 3, a qual está presente nas paredes das artérias e está envolvida em diversos processos que afetam a circulação, incluindo agregação das plaquetas sanguíneas e estreitamento das artérias. O bloqueio da enzima reduz estas ações e o fluxo sanguíneo é melhorado, o que permite que os doentes caminhem por mais tempo sem uma dor incapacitante.

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão do cilostazol foi iniciada na sequência de um pedido de Espanha, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE.

A agência espanhola de medicamentos e produtos de saúde (AEMPS) solicitou ao CHMP que efetuasse uma avaliação completa da relação risco-benefício do cilostazol e que emitisse um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo cilostazol deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas em toda a UE.

O pedido surgiu na sequência de notificações feitas à agência espanhola de efeitos adversos graves que afetam o coração, incluindo ataques cardíacos fatais, angina de peito e arritmias (batimentos cardíacos irregulares), bem como casos de hemorragia grave, incluindo hemorragias cerebrais. Muitos dos doentes aos quais o medicamento era prescrito eram significativamente mais velhos, e tomavam mais medicamentos, do que aqueles nos quais o medicamento tinha sido originalmente testado antes da sua comercialização, o que pode explicar o risco aumentado de efeitos secundários. Existiam evidências de que muitos desses doentes tinham de suspender a toma do medicamento.

Adicionalmente, os benefícios do tratamento eram modestos.

O parecer do CHMP foi remetido para a Comissão Europeia, a qual emitiu em 24 de junho de 2013 uma decisão final que o aprovou.