



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 iunie 2013
EMA/423411/2013

Agenția Europeană pentru Medicamente recomandă restricționarea utilizării medicamentelor care conțin cilostazol

La 22 martie 2013, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al Agenției Europene pentru Medicamente a recomandat restricționarea utilizării medicamentelor care conțin cilostazol pentru tratamentul claudicației intermitente – o afecțiune în care aportul scăzut de sânge la nivelul mușchilor picioarelor produce durere și afectează capacitatea de deplasare – împreună cu o serie de măsuri noi având ca scop direcționarea către un grup de pacienți la care există beneficii clinice și, în același timp, reducerea la minimum a riscurilor importante.

Recomandările au urmat unei evaluări a dovezilor curente care au indicat că beneficiile modeste ale acestor medicamente, și anume capacitatea acestora de a crește distanța pe care pacienții o pot parcurge pe jos, sunt mai mari decât riscurile asociate, în special riscurile de efecte secundare care afectează inima sau sângerare gravă, numai pentru un subgrup limitat de pacienți.

Medicamentele care conțin cilostazol sunt disponibile în UE sub denumirile Pletal și Ekistol.

Comitetul a recomandat utilizarea cilostazolului numai la pacienții ale căror simptome nu s-au ameliorat în pofida schimbărilor produse în stilul de viață, cum ar fi exercițiile fizice, regimul alimentar sănătos și renunțarea la fumat. În plus, medicamentele care conțin cilostazol nu trebuie utilizate la pacienții care au suferit tahiaritmii severe (ritm cardiac anormal, rapid) sau angină pectorală instabilă recentă, criză cardiacă sau intervenție chirurgicală de bypass sau care iau două sau mai multe medicamente antiplachetare sau anticoagulante, cum ar fi aspirină și clopidogrel.

Medicii trebuie să își reexamineze pacienții la următoarea programare de rutină și să evalueze cât de adecvată este continuarea tratamentului cu cilostazol.

Mai jos sunt disponibile recomandări detaliate pentru pacienți și pentru personalul medical.

Agenția spaniolă pentru medicamente și produse sanitare (AEMPS) a solicitat CHMP să desfășoare o revizuire a acestor medicamente ca urmare a numărului de raportări de efecte secundare suspectate grave, care afectează în special inima, precum și de cazuri de sângerări grave.

Înainte de a face recomandări, CHMP a examinat datele disponibile obținute din studiile clinice privind beneficiile și riscurile medicamentelor, date care au fost furnizate de companiile care comercializează aceste medicamente, precum și datele din literatura științifică, raportările de efecte secundare



suspectate, studiile ulterioare introducerii pe piață și din studiile experimentale. Informații suplimentare privind studiile și concluziile CHMP sunt disponibile mai jos.

Recomandarea CHMP a fost transmisă Comisiei Europene, care a aprobat-o și a adoptat o decizie obligatorie din punct de vedere juridic pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE) la 24 iunie 2013.

Informații pentru pacienți

- Cilostazol se utilizează pentru tratamentul claudicației intermitente, o afecțiune în care mersul pe jos devine dureros și dificil din cauza problemelor cu circulația sanguină în arterele picioarelor. Medicamentele care conțin cilostazol sunt disponibile în UE sub denumirile Pletal și Ekistol.
- Agenția a recomandat o serie de restricții privind utilizarea cilostazolului. Dacă luați medicamente care conțin cilostazol, trebuie să stabiliți o programare fără caracter de urgență la medicul dumneavoastră pentru a vă revizui tratamentul.
- Medicul dumneavoastră vă va informa dacă trebuie să continuați să luați cilostazol, să nu mai luați cilostazol sau va modifica doza pe care o luați. Informațiile vor fi diferite pentru fiecare pacient în parte, depinzând de factori cum sunt opțiunile de stil de viață care v-ar putea ameliora afecțiunea, dacă simptomele mersului pe jos s-au ameliorat de când ați început tratamentul cu cilostazol, dacă ați avut de curând probleme cardiace și ce alte medicamente luați.
- Dacă aveți orice întrebări, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Informații pentru personalul medical

Personalul medical trebuie să urmeze aceste recomandări:

- Cilostazol trebuie utilizat pentru claudicația intermitentă numai atunci când modificările stilului de viață (inclusiv renunțarea la fumat și programele de exerciții fizice) și alte intervenții corespunzătoare nu au produs singure un beneficiu adecvat.
- Tratamentul trebuie inițiat de medici cu experiență în gestionarea claudicației intermitente și trebuie revizuit după trei luni. Tratamentul trebuie oprit la pacienții care nu au prezentat beneficii relevante din punct de vedere clinic.
- Cilostazol nu trebuie administrat la pacienții care au angină pectorală instabilă sau care au avut infarct miocardic sau o intervenție coronariană percutanată (ICP) în ultimele șase luni și nici la pacienții cu antecedente de tahiaritmie severă.
- De asemenea, cilostazol nu trebuie administrat la pacienții cărora li se administrează în plus atât aspirină, cât și clopidogrel sau orice alte combinații de două sau mai multe medicamente antiplachetare sau anticoagulante.
- Medicii care prescriu medicamentul trebuie să fie conștienți de riscul interacțiunilor asociate cu cilostazolul; doza acestuia trebuie redusă la pacienții care iau, de asemenea, inhibitori puternici ai CYP3A4 sau CYP2C19.
- Ceilalți profesioniști din domeniul sănătății trebuie să îndrume pacienții, după caz, către medicul care a prescris medicamentul.

Pentru modificările complete ale informațiilor pentru medici și pacienți, consultați fila de la „Toate documentele”.

Informații suplimentare privind evaluarea:

Recomandările agenției se bazează pe o revizuire a Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), care a analizat datele disponibile privind beneficiile și riscurile asociate cu cilostazol.

- S-a demonstrat că cilostazolul produce o creștere modestă în distanța de mers pe jos în comparație cu placebo; metaanaliza combinată a datelor pacienților individuali provenite din nouă studii de eficacitate, care au implicat 3 122 de pacienți, a indicat o creștere procentuală medie față de distanța de referință de 59,4% pentru cilostazol, comparativ cu 24,3% pentru placebo. Aceasta corespunde unei creșteri în valoare absolută a distanței parcurse pe jos de 87,4 metri și respectiv 43,7 metri (față de o distanță de referință de aproximativ 133 metri). CHMP a concluzionat că amplexarea beneficiului a fost importantă din punct de vedere clinic la un subgrup de pacienți și că răspunsul poate fi evaluat în mod adecvat după trei luni de tratament.
- Datele privind siguranța obținute din aproximativ 14 000 de raportări de reacții adverse la medicament suspectate (în contextul expunerii a peste 6 milioane de pacienți pe an la nivel mondial) și din 4 000 de evenimente din studii non-intervenționale au confirmat profilul cunoscut al evenimentelor adverse al cilostazolului, rezultat din studiile clinice. Cazurile de hemoragie au reprezentat aproximativ 8% din raportările spontane. Cele mai frecvente evenimente cardiovasculare raportate au fost palpitațiile și tahicardia (fiecare cu aproximativ 5% din totalul de raportări spontane).
- Siguranța cardiovasculară pe termen lung a cilostazolului a fost examinată ulterior introducerii pe piață în studiul CASTLE¹, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a implicat 1 439 de pacienți cărora li s-a administrat cilostazol 100 mg de două ori pe zi (reduc la 50 mg de două ori pe zi, dacă a fost necesar) sau placebo. Studiul, care a examinat mortalitatea din orice cauză drept criteriu final primar de evaluare, s-a încheiat prematur (după aproximativ 3 ani) din cauza unei rate mari de abandon în ambele grupuri (397 din 721 de pacienți cărora li se administra cilostazol și 391 din 718 de pacienți cărora li se administra placebo) și din cauza unei rate a mortalității mai mică decât cea preconizată. În grupul tratat cu cilostazol au fost 49 de decese, dintre care 12 s-au datorat afecțiunilor cardiace, și 52 în grupul tratat cu placebo (13 de natură cardiacă). Atunci când a fost luat în considerare un criteriu final de evaluare compus de morbiditate cardiacă (evenimente coronariene și cerebrovasculare) și de mortalitate cardiacă, s-au înregistrat 135 de evenimente cu cilostazol și 153 cu placebo. Deși structura și încheierea prematură a studiului limitează concluziile ce pot fi trase, aceste rezultate oferă un anumit grad de certitudine cu privire la siguranța cardiovasculară a cilostazolului.
- Analiza datelor disponibile sugerează un risc crescut de hemoragie atunci când cilostazolul este administrat pacienților care iau în plus atât aspirină, cât și clopidogrel. Totuși, dovezile sugerează că cilostazolul, în monoterapie sau în combinație cu un alt medicament antiplachetar, nu crește riscul de sângerare.

În concluzie, CHMP a considerat că, deși în medie eficacitatea cilostazolului este modestă, există un grup mic de pacienți la care acesta prezintă relevanță clinică, nu în ultimul rând prin ajutarea pacienților să înceapă programe de exerciții fizice. Deși raportările de reacții adverse la medicament suspectate au ridicat unele motive de îngrijorare privind siguranța, acestea nu au fost confirmate de datele obținute din studiile clinice (inclusiv din studiul CASTLE), și rămâne posibilă excluderea pacienților cu risc mare din practica clinică. Prin urmare, CHMP a recomandat o serie de măsuri având ca scop direcționarea utilizării cilostazolului către populația la care există cea mai mare probabilitate de beneficii și la care riscul de efecte secundare este scăzut.

Referințe.

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.

Mai multe despre medicament

Cilostazolul este un medicament care se utilizează pentru creșterea distanței parcurse pe jos la pacienții care au claudicație intermitentă datorată bolii obstructive arteriale periferice (obstrucționarea și îngustarea arterelor membrelor, conducând la un aflux scăzut de sânge).

Medicamentele care conțin cilostazol au fost aprobate în UE prin proceduri naționale din 2000 și sunt disponibile în Franța, Germania, Italia, Spania, Suedia și Regatul Unit sub numele inventate Pletal și Ekistol.

Cilostazolul acționează prin blocarea unei enzime numită fosfodiesterază de tip 3, care se găsește în pereții arterelor și este implicată în diferite procese care afectează circulația, inclusiv agregarea (lipirea între ele) plachetelor sanguine și îngustarea arterelor. Blocarea enzimei reduce aceste acțiuni și ameliorează afluxul sanguin, permițând pacienților să se deplaseze pe jos pe distanțe mai mari fără dureri invalidante.

Mai multe despre procedură

Revizuirea cilostazolului a fost inițiată la cererea Spaniei, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE.

Agenția spaniolă pentru medicamente și produse sanitare (AEMPS) a solicitat CHMP să desfășoare o evaluare completă a raportului beneficiu-risc pentru cilostazol și să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de introducere pe piață pentru produsele care conțin cilostazol trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase de pe întreg teritoriul UE.

Cererea a survenit după raportările transmise agenției spaniole cu privire la efecte adverse grave care afectează inima, inclusiv crize cardiace letale, angină pectorală și aritmie (bătăi neregulate ale inimii), precum și cu privire la cazurile de sângerare gravă, inclusiv sângerare la nivelul creierului. Mulți dintre pacienții cărora li s-a prescris medicamentul erau mai în vârstă și luau mai multe medicamente decât cei la care acesta a fost testat inițial, înainte de a fi comercializat, ceea ce poate explica creșterea riscului de efecte secundare. Au existat dovezi că mulți dintre pacienți au întrerupt administrarea medicamentului. În plus, beneficiile tratamentului au fost modeste.

Avizul CHMP a fost transmis Comisei Europene, care a emis o decizie finală de aprobare a avizului la 24 iunie 2013.