



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24. júna 2013
EMA/423411/2013

Európska agentúra pre lieky odporúča obmedzené používanie liekov obsahujúcich cilostazol

Dňa 22. marca 2013 výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) Európskej agentúry pre lieky odporučil, aby sa používanie liekov obsahujúcich cilostazol pri liečbe intermitentnej klaudikácie – stavu, pri ktorom nedostatočné zásobovanie krvou vo svaloch na nohách spôsobuje bolesť a ovplyvňuje schopnosť chôdze – obmedzilo súborom nových opatrení zameraných na skupinu pacientov, pre ktorých sú tieto lieky klinicky prínosné, a zároveň minimalizujú dôležité riziká.

Tieto odporúčania boli vydané na základe preskúmania najnovších dôkazov, z ktorých vyplýva, že mierne prínosy týchto liekov, t. j. ich schopnosť predĺžiť vzdialenosť, ktorú pacienti dokážu prejsť, prevyšujú ich riziká, hlavne riziká vedľajších účinkov ovplyvňujúcich srdce alebo závažné krvácanie len v obmedzenej podskupine pacientov.

Lieky obsahujúce cilostazol sú v EÚ dostupné pod názvami Pletal a Ekistol.

Podľa odporúčania výboru sa cilostazol má používať len u pacientov, ktorých príznaky sa nezlepšili napriek predchádzajúcej zmene životného štýlu, ako je cvičenie, zdravá strava a zanechanie fajčenia. Lieky obsahujúce cilostazol sa okrem toho nemajú používať u pacientov, ktorí trpia závažnou tachyarytmiou (rýchly, abnormálny srdcový rytmus) alebo nedávno prekonal nestabilnú angínu pectoris, infarkt alebo operáciu bájpasu, ani u pacientov, ktorí užívajú dva alebo viac antitrombotických alebo antikoagulačných liekov, ako je aspirín a klopidoogrel.

Lekári musia posúdiť svojich pacientov pri najbližšej bežnej návšteve a odhadnúť, či je pokračovanie liečby cilostazolom vhodné.

Podrobné odporúčania pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov sú uvedené ďalej.

Španielska agentúra pre lieky a zdravotnícke výrobky (AEMPS) požiadala výbor CHMP, aby na základe niekoľkých správ o podozreniach na závažné vedľajšie účinky, hlavne postihujúce srdce, ako aj na prípady závažného krvácania, vykonal prieskum týchto liekov.

Výbor CHMP pred vydaním odporúčaní preskúmal dostupné údaje z klinických skúšaní o prínosoch a rizikách liekov poskytnuté spoločnosťami, ktoré uvádzajú tieto lieky na trh, ako aj údaje z odbornej literatúry, správy o podozreniach na vedľajšie účinky, štúdie po uvedení lieku na trh a experimentálne štúdie. Ďalšie informácie o štúdiách a záveroch výboru CHMP sú uvedené ďalej.

Odporúčanie výboru CHMP bolo zaslané Európskej komisii, ktorá ich 24. júna 2013 schválila a prijala právne záväzné rozhodnutie pre celú Európsku úniu (EÚ).



Informácie pre pacientov

- Cilostazol sa používa na liečbu intermitentnej klaudikácie, stavu, pri ktorom sa pre problémy s krvným obehom v tepnách nôh stáva chôdza bolestivá a náročná. Lieky obsahujúce cilostazol sú v EÚ dostupné pod názvami Pletal a Ekistol.
- Agentúra odporučila určité obmedzenia pre používanie cilostazolu. Ak užívate lieky obsahujúce cilostazol, mali by ste navštíviť svojho lekára, aby posúdil vašu liečbu.
- Lekár vám odporučí, či máte pokračovať v užívaní cilostazolu, prestať cilostazol užívať alebo zmeniť dávku, ktorú užívate. Pre každého pacienta sa toto odporúčanie bude líšiť v závislosti od faktorov, ako sú možnosti životného štýlu, ktoré by mohli zlepšiť váš stav, či sa vaše príznaky chôdze zlepšili, keď ste začali užívať cilostazol, či ste nedávno mali problémy so srdcom a aké iné lieky užívate.
- Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Zdravotnícki pracovníci musia dodržiavať tieto odporúčania:

- Cilostazol sa má používať na liečbu intermitentnej klaudikácie len v prípade, že samotná zmena životného štýlu (vrátane vzdania sa fajčenia a programov cvičenia) a ďalšie vhodné zásahy nepriniesli dostatočný prínos.
- Liečbu má začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou intermitentnej klaudikácie, a liečba sa musí po troch mesiacoch vyhodnotiť. V prípade pacientov, u ktorých sa klinicky nepreukázal významný prínos, sa liečba musí zastaviť.
- Cilostazol sa nemá podávať pacientom, ktorí v posledných šiestich mesiacoch prekonali nestabilnú angínu pectoris, infarkt myokardu alebo koronárny zákrok (PCI), ani pacientom s anamnézou závažnej tachyarytmie.
- Cilostazol sa nemá podávať ani pacientom, ktorí užívajú aspirín aj klopidoogrel alebo akúkoľvek inú kombináciu dvoch alebo viacerých ďalších antitrombotických alebo antikoagulačných liekov.
- Predpisujúci lekár si musí byť vedomý rizika interakcií s cilostazolom. V prípade pacientov, ktorí užívajú silné inhibítory enzýmu CYP3A4 alebo CYP2C19 sa dávka musí znížiť.
- Ďalší zdravotnícki pracovníci podľa potreby odporučia pacientov k predpisujúcemu lekárovi.

Všetky zmeny informácií pre lekárov a pacientov nájdete v tabuľke Všetky dokumenty.

Ďalšie informácie o hodnotení:

Odporúčania agentúry sú založené na prieskume výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP), ktorý preskúmal dostupné údaje o prínosoch a rizikách cilostazolu.

- Preukázalo sa, že cilostazol mierne predlžuje vzdialenosť, ktorú pacienti dokážu prejsť, v porovnaní s placebom. Z metaanalýzy kumulovaných údajov jednotlivých pacientov z deviatich skúšaní účinnosti, na ktorých sa zúčastnilo 3 122 pacientov, vyplynulo priemerné percentuálne predĺženie vzdialenosti oproti východiskovému bodu o 59,4 % pre cilostazol v porovnaní s 24,3 % pre placebo. To zodpovedá absolútnemu predĺženiu vzdialenosti, ktorú pacient prejde, o 84,7 m, respektíve 43,7 m (oproti vzdialenosti približne 133 m na začiatku liečby). Výbor CHMP dospel

k záveru, že rozsah prínosu bol klinicky významný v podskupine pacientov a že odpoveď sa dá primerane vyhodnotiť po troch mesiacoch liečby.

- Údajmi o bezpečnosti na základe hlásení o približne 14 000 podozreniach na nežiaduce účinky lieku (v kontexte s ročnou expozíciou viac ako 6 miliónov pacientov na celom svete) a 4 000 udalostí v neintervenčných štúdiách sa potvrdil známy profil nežiaducich účinkov cilostazolu z klinických skúšaní. Prípady krvácania predstavovali približne 8 % spontánnych hlásení. Najčastejšie hlásené kardiovaskulárne udalosti boli palpitácie a tachykardia (každá približne 5 % z celkového počtu spontánnych hlásení).
- Dlhodobá kardiovaskulárna bezpečnosť cilostazolu sa skúmala po uvedení lieku na trh v štúdiu CASTLE¹, randomizovanej kontrolovanej štúdii s dvojitém zaslepením placebom zahŕňajúcej 1 439 pacientov, ktorí užívali 100 mg cilostazolu dvakrát denne (dávka bola v prípade potreby znížená na 50 mg dvakrát denne) alebo placebo. Skúšanie, ktorým sa skúmala mortalita z akejkoľvek príčiny ako primárny parameter, sa ukončilo predčasne (po približne 3 rokoch) pre vysokú mieru ukončenia liečby v oboch skupinách (397 z 721 pacientov užívajúcich cilostazol a 391 zo 718 pacientov užívajúcich placebo) a pre oveľa nižšiu mieru mortality, ako sa očakávalo. V skupine pacientov užívajúcich cilostazol bolo 49 úmrtí, z ktorých 12 bolo spôsobených poruchami srdca, v skupine pacientov užívajúcich placebo bolo 52 úmrtí (13 spôsobených poruchami srdca). Keď sa zohľadní zložený parameter srdcovej morbidity (koronárne a cerebrovaskulárne udalosti) a mortalita, v skupine pacientov užívajúcich cilostazol bolo 135 udalostí a v skupine pacientov užívajúcich placebo 153 udalostí. Aj keď rozvrh a predčasné ukončenie štúdie obmedzujú závery, ktoré možno vyvodiť, týmito výsledkami sa znovu poskytuje určité uistenie týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti cilostazolu.
- Z analýzy dostupných údajov vyplýva zvýšené riziko krvácania, keď sa cilostazol podáva pacientom, ktorí užívajú aj aspirín a klopidoogrel. Z dôkazov však vyplýva, že cilostazol užívaný samostatne alebo v kombinácii s iným antitrombotickým liekom nezvyšuje riziko krvácania.

Výbor CHMP v závere usúdil, že napriek tomu, že priemerná účinnosť cilostazolu je nevýrazná, existuje malá skupina pacientov, pre ktorých je klinicky významná, hlavne v tom, že im pomôže začať s programami cvičenia. Aj keď správy o podozreniach na nežiaduce účinky lieku vyvolali určité obavy týkajúce sa bezpečnosti, údaje z klinických skúšaní ich nepotvrdili (vrátane štúdie CASTLE) a zostáva možnosť vylúčenia pacientov s vysokým rizikom v klinickej praxi. Výbor CHMP preto odporučil niekoľko opatrení zameraných na cielené používanie cilostazolu v skupine, v ktorej je najväčšia pravdepodobnosť prínosu a v ktorej je riziko vedľajších účinkov nízke.

Odkazy.

1. Hiatt W. R., Money S. R., Brass E. P. 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.

Ďalšie informácie o lieku

Cilostazol je liek, ktorý sa používa na predĺženie vzdialenosti, ktorú dokážu prejsť pacienti trpiaci intermitentnou klaudikáciou spôsobenou obštrukčnou chorobou periférnych tepien (obštrukcia a zúženie tepien v končatinách vedúce k zníženiu prietoku krvi).

Lieky obsahujúce cilostazol sú v EÚ schvaľované na základe vnútroštátnych postupov od roku 2000 a sú dostupné vo Francúzsku, Nemecku, Taliansku, Španielsku, Švédsku a Spojenom kráľovstve pod vymyslenými názvami Pletal a Ekistol.

Cilostazol účinkuje tak, že zablokuje enzým nazývaný fosfodiesteráza typu 3, ktorý sa nachádza v stenách tepien a podieľa sa na rôznych procesoch ovplyvňujúcich cirkuláciu vrátane agregácie (zhlukovania) krvných doštičiek a zužovania tepien. Zablokovaním enzýmu sa tieto účinky zmiernia a zlepšuje sa prúdenie krvi, čo pacientovi umožňuje prejsť dlhšiu vzdialenosť bez vysilujúcej bolesti.

Ďalšie informácie o postupe

Prieskum cilostazolu bol iniciovaný na žiadosť Španielska podľa článku 31 smernice 2001/83/ES.

Španielska agentúra pre lieky a zdravotnícke výrobky (AEMPS) požiadala výbor CHMP o dôkladné posúdenie pomeru prínosu a rizika cilostazolu a vydanie stanoviska, či sa majú pre výrobky obsahujúce cilostazol povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť v celej EÚ.

Táto žiadosť vyplynula z hlásení o závažných nežiaducich účinkoch ovplyvňujúcich srdce vrátane smrteľných infarktov, angíny pectoris a arytmií (nepravidelný tep srdca), ako aj o prípadoch závažného krvácania vrátane krvácania do mozgu, ktoré Španielska agentúra pre lieky a zdravotnícke výrobky dostala. Mnohí pacienti, ktorým bol liek predpísaný, boli starší a užívali viac liekov ako pacienti, ktorí sa pôvodne zúčastnili na skúšaní pred uvedením lieku na trh. To môže vysvetliť zvýšené riziko vedľajších účinkov. Zistilo sa, že mnohí z týchto pacientov museli prestať liek užívať. Prínosy liečby boli okrem toho nevýrazné.

Stanovisko výboru CHMP bolo zaslané Európskej komisii, ktorá 24. júna 2013 vydala konečné rozhodnutie potvrdzujúce toto stanovisko.