



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24. junij 2013
EMA/423411/2013

Evropska agencija za zdravila priporoča omejitev uporabe zdravil, ki vsebujejo cilostazol

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) Evropske agencije za zdravila je 22. marca 2013 priporočil omejitev uporabe zdravil, ki vsebujejo cilostazol, za zdravljenje intermitentne klavdikacije (IK), tj. stanja, pri katerem šibek pretok krvi v mišice nog povzroča bolečine in vpliva na sposobnost hoje, z več novimi ukrepi za ciljno skupino bolnikov, kjer se pojavljajo klinične koristi, s katerimi se bodo obenem zmanjšala pomembna tveganja.

Priporočila so izdali po pregledu trenutnih dokazov, ki kažejo, da so zmerne koristi teh zdravil, tj. njihova sposobnost podaljšanja razdalje, ki so jo lahko prehodili bolniki, večje od z njimi povezanih tveganj, zlasti tveganj za pojav neželenih učinkov, ki vplivajo na srce, ali resnih krvavitev, samo pri omejeni podskupini bolnikov.

Zdravila, ki vsebujejo cilostazol, so v EU na voljo pod imenoma Pletal in Ekistol.

Odbor je priporočil uporabo cilostazola samo pri bolnikih, pri katerih se simptomi kljub spremembam življenjskega sloga (npr. telesni dejavnosti, zdravi prehrani in prenehanju kajenja) niso izboljšali. Poleg tega uporaba zdravil, ki vsebujejo cilostazol, ni dovoljena pri bolnikih, ki so doživeli hudo tahiaritmijo (hiter, nenormalen srčni ritem), in pri bolnikih z nedavno nestabilno angino, srčnim infarktom ali obvodno operacijo, ki jemljejo dva ali več antiagregacijskih ali antikoagulacijskih zdravil, na primer aspirin in klopidoogrel.

Zdravniki naj pri naslednjem rutinskem pregledu preverijo zdravljenje svojih bolnikov in ocenijo nadaljnjo primernost zdravljenja s cilostazolom.

Podrobna priporočila za bolnike in zdravstvene delavce so na voljo spodaj.

Španska Agencija za zdravila in medicinske pripomočke (AEMPS) je pozvala CHMP, naj izvede pregled teh zdravil zaradi številnih poročil o resnih domnevnih neželenih učinkih, zlasti vplivu na srce in primerih resnih krvavitev.

CHMP je pred izdajo priporočil proučil razpoložljive podatke iz kliničnih preskušanj o tveganjih in koristih zdravil, ki so jih predložila podjetja, ki ta zdravila tržijo, ter podatke iz znanstvene literature, poročila o domnevnih neželenih učinkih, študije v obdobju trženja in eksperimentalne študije. Več informacij o študijah in zaključkih CHMP je na voljo spodaj.

Priporočilo CHMP je bilo poslano Evropski komisiji, ki ga je potrdila in dne 24. junija 2013 sprejela pravno zavezujočo odločbo, ki velja za celotno Evropsko unijo (EU).



Informacije za bolnike

- Cilostazol se uporablja za zdravljenje intermitentne klavdikacije, tj. stanja, pri katerem hoja postane boleča in otežena zaradi težav s pretokom krvi v arterijah nog. Zdravila, ki vsebujejo cilostazol, so v EU na voljo pod imenoma Pletal in Ekistol.
- Agencija je priporočila določene omejitve glede uporabe cilostazola. Če jemljete zdravila, ki vsebujejo cilostazol, se dogovorite za nenujen obisk pri svojem zdravniku, ki bo pregledal vaše zdravljenje.
- Zdravnik vam bo svetoval, ali boste z jemanjem cilostazola nadaljevali, jemanje prekinili ali spremenili odmere. Priporočilo se bo med bolniki razlikovalo glede na dejavnike, kot so možnosti življenjskega sloga, s katerimi bi lahko svoje stanje izboljšali, ter na to, ali so se vaši simptomi pri hoji po jemanju cilostazola izboljšali, ali ste imeli pred kratkim težave s srcem in katera druga zdravila še jemljete.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

Zdravstveni delavci naj upoštevajo naslednja priporočila:

- Cilostazol se lahko uporablja za zdravljenje intermitentne klavdikacije samo v primeru, ko s spremembami življenjskega sloga (vključno s prekinitvijo kajenja in programi telesne vadbe) in drugimi primernimi ukrepi ustrezno izboljšanje ni bilo doseženo.
- Zdravljenje lahko uvede samo zdravnik z izkušnjami na področju obravnave intermitentne klavdikacije in je treba po treh mesecih o njem znova presoditi. Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih se niso izkazale klinično pomembne koristi.
- Uporaba cilostazola ni dovoljena pri bolnikih z nestabilno angino, miokardnim infarktom ali koronarno intervencijo v zadnjih šestih mesecih in pri bolnikih, ki imajo v anamnezi hudo tahiaritmijo.
- Uporaba cilostazola prav tako ni dovoljena pri bolnikih, ki jemljejo aspirin in klopidoogrel ali katero koli drugo kombinacijo dveh ali več dodatnih antiagregacijskih ali antikoagulacijskih zdravil.
- Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo upoštevati tveganje za medsebojno delovanje s cilostazolom; odmerek cilostazola je treba zmanjšati pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4 ali CYP2C19.
- Drugi zdravstveni delavci naj bolnike po potrebi napotijo k zdravniku, ki predpisuje to zdravilo.

Za celotne spremembe informacij za zdravnike in bolnike glejte zavihek „Vsi dokumenti“.

Več informacij o oceni:

Priporočila agencije EMA temeljijo na pregledu, ki ga je izvedel Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), ki je proučil razpoložljive podatke o tveganjih in koristih cilostazola.

- Cilostazol je pokazal skromno podaljšanje prehojene razdalje v primerjavi s placebom; metaanaliza združenih podatkov posameznih bolnikov iz devetih preskušanj učinkovitosti, v katere je bilo vključenih 3 122 bolnikov, je pokazala 59,4-odstotno povečanje odstotka srednje vrednosti od izhodišča za cilostazol in 24,3-odstotno povečanje za placebo. To ustreza absolutnemu podaljšanju

prehojene razdalje, ki je znašala 87,4 metre za cilostazol in 43,7 metrov za placebo (z izhodišča približno 133 metrov). CHMP je zaključil, da je bil obseg koristi klinično pomemben pri podskupini bolnikov in da je mogoče ta odziv ustrezno oceniti po treh mesecih zdravljenja.

- Podatki o varnosti iz skoraj 14 000 poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravila (pri več kot 6 milijonov bolnikov po vsem svetu, ki so zdravilu izpostavljeni leta in leta) in 4 000 dogodkov iz neintervencijskih študij so potrdili profil znanih neželenih učinkov cilostazola iz kliničnih preskušanj. Približno 8 % spontanih poročil je bilo o krvavitvah. Najpogostejši kardiovaskularni dogodki, o katerih so poročali, so bile palpitacije in tahikardija (vsaka v približno 5 % vseh spontanih poročil).
- Dolgoročno srčnožilno varnost cilostazola so proučevali v obdobju trženja v študiji CASTLE¹, tj. randomizirani dvojno slepi študiji, nadzorovani s placebom, v katero je bilo vključenih 1 439 bolnikov, ki so prejeli 100 mg cilostazola dvakrat na dan (odmerek so po potrebi zmanjšali na 50 mg dvakrat na dan) ali placebo. Preskušanje, katerega primarni cilj je bilo pr učenje smrtosti iz katerega koli razloga, so predčasno zaključili (po približno 3 letih) zaradi visoke stopnje prekinitve zdravljenja v obeh skupinah (397 od 721 bolnikov, ki so prejeli cilostazol, in 391 od 718 bolnikov, ki so prejeli placebo), in veliko nižje stopnje smrtosti, kot so pričakovali. V skupini bolnikov, ki so prejeli cilostazol, je bilo 49 smrtnih primerov, od katerih je bilo 12 posledica srčnih bolezni, v skupini, ki je prejela placebo, pa 52 (13 primerov srčnih bolezni). Ob proučevanju sestavljenih opazovanih dogodkov srčnih obolenj (koronarni in cerebrovaskularni dogodki) in smrtosti se je pri cilostazolu pojavilo 135 dogodkov, pri placebo pa 153. Čeprav zasnova in predčasni zaključek študije omeujeta možne zaključke, rezultati dajejo določena zagotovila glede srčnožilne varnosti cilostazola.
- Analiza razpoložljivih podatkov kaže na povečano tveganje za krvavitev pri bolnikih, ki cilostazol jemljejo v kombinaciji z aspirinom in klopidoogrelom. Vendar dokazi kažejo, da cilostazol v monoterapiji ali v kombinaciji z drugim antiagregacijskim zdravilom ne poveča tveganja za krvavitve.

CHMP je zaključil, da kljub povprečno majhni učinkovitosti cilostazola obstaja manjša skupina bolnikov, pri katerih je cilostazol klinično pomemben in jim pomaga pri začetku izvajanja programov telesne dejavnosti. Čeprav so bili zaradi domnevnih neželenih reakcij na zdravilo izraženi določeni zadržki glede varnosti, ti zadržki niso bili utemeljeni v podatkih iz kliničnih preskušanj (vključno s študijo CASTLE) in v klinični praksi je še zmeraj mogoče izločiti bolnike z visokim tveganjem. CHMP je zato priporočil številne ukrepe, s katerimi se uporaba cilostazola priporoča populaciji, ki bo od njega najverjetneje imela koristi in pri kateri je tveganje za neželene učinke nizko.

Referenčno gradivo:

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. (Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Dolgoročna varnost cilostazola pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo: študija CASTLE (Cilostazol: Študija dolgoročnih učinkov). J Vasc Surg. 2008;47:330-336.)

Več o zdravilu

Cilostazol je zdravilo, ki se uporablja za podaljšanje prehojene razdalje pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo zaradi obstruktivne periferne arterijske bolezni (obstrukcija in zožitev arterij okončin, kar povzroči zmanjšan krvni pretok).

Zdravila, ki vsebujejo cilostazol, so bila v EU odobrena na podlagi nacionalnih postopkov od leta 2000 in so na voljo v Franciji, Nemčiji, Italiji, Španiji, na Švedskem in v Združenem kraljestvu pod imenoma Pletal in Ekistol.

Cilostazol deluje tako, da zavira encim fosfodiesteraza tipa 3, ki se nahaja v stenah arterij in sodeluje pri različnih procesih, ki vplivajo na pretok, vključno z agregacijo (združevanjem) trombocitov in oženjem arterij. Cilostazol blokira encim in tako zavira te procese ter izboljša krvni pretok, s tem pa bolnikom omogoča hojo na daljšo razdaljo brez hude bolečine.

Več o postopku

Pregled cilostazola je bil sprožen na zahtevo Španije v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES.

Španska Agencija za zdravila in medicinske pripomočke (AEMPS) je prosila CHMP za izvedbo polne ocene razmerja med tveganji in koristmi za cilostazol ter za izdajo mnenja o tem, ali naj se dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo cilostazol, v EU ohranijo, spremenijo, začasno prekličejo ali umaknejo.

Zahteva je bila podana zaradi poročil, ki jih je prejela španska agencija o resnih neželenih učinkih, ki vplivajo na srce, vključno s primeri srčnega infarkta s smrtnim izidom, angino in aritmijami (nerednim srčnim utripom) ter primeri resnih krvavitev, vključno s krvavitvami v možganih.

Številni bolniki, ki so prejeli zdravilo, so bili starejši in so jemali več zdravil kot tisti, na katerih je bilo zdravilo prvotno preskušeno pred trženjem, kar lahko pojasni povečano tveganje za neželene učinke. Obstajali so dokazi, da so morali mnogi od teh bolnikov z jemanjem zdravila prekiniti. Poleg tega so bile koristi zdravljenja majhne.

Mnenje CHMP je bilo posredovano Evropski komisiji, ki je dne 24. junija 2013 izdala končno odločitev, v kateri je sprejela mnenje.