EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 juni 2013
EMA/423411/2013

Europeiska läkemedelsmyndigheten rekommenderar begränsning av användningen av läkemedel som innehåller cilostazol

Den 22 mars 2013 rekommenderade Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) att användningen av läkemedel som innehåller cilostazol för behandling av claudicatio intermittens (fönstertittarsjuka) – ett tillstånd där dålig blodförsörjning till benmusklerna orsakar smärta och påverkar gångförmågan – bör begränsas med ett flertal nya åtgärder som syftar till att fokusera på en patientgrupp där det finns klinisk nytta, och samtidigt minimera viktiga risker.

Rekommendationerna kom efter en översyn av aktuell evidens som indicerade att den blygsamma nyttan med dessa läkemedel, dvs. deras förmåga att öka den sträcka som patienter klarar att gå, endast är större än dess risker, särskilt riskerna för biverkningar som påverkar hjärtat eller allvarlig blödning, i en begränsad patientgrupp.

Läkemedel som innehåller cilostazol är tillgängliga i EU under namnen Pletal och Ekistol.

Kommittén rekommenderade att cilostazol endast bör ges till patienter vars symtom inte har förbättrats trots livsstilsförändringar som motion, hälsosam kost och rökstopp. Dessutom bör läkemedel som innehåller cilostazol inte ges till patienter som har lidit av svår takyarytmi (snabb, onormal hjärtrytm), eller nyligen haft instabil angina, hjärtattack eller genomgått en bypass-operation, eller tar två eller fler trombocytaggregationshämmande läkemedel eller antikoagulationsläkemedel, t.ex. aspirin och klopidogrel.

Läkare bör utreda sina patienter vid deras nästa rutinbesök och bedöma om det är lämpligt att fortsätta behandlingen med cilostazol.

Det finns närmare rekommendationer för patienter och hälso- och sjukvårdspersonal nedan.

Den spanska läkemedelsmyndigheten (AEMPS) bad CHMP att göra en granskning av dessa läkemedel efter ett antal rapporter om allvarliga misstänkta biverkningar, särskilt sådana som påverkade hjärtat, liksom fall av allvarlig blödning.

CHMP undersökte tillgängliga data från kliniska prövningar om nyttan och riskerna med läkemedlen som tillhandahölls av företagen som marknadsför dessa läkemedel, liksom data från vetenskaplig litteratur, rapporter om misstänkta biverkningar, studier efter godkännandet för försäljning och experimentella studier innan man lämnade sina rekommendationer. Det finns mer information om studierna och CHMP:s slutsatser nedan.

7 Westferry Circus ● Canary Wharf ● London E14 4HB ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7523 7129
E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu
An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2013. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

CHMP:s rekommendation skickades till Europeiska kommissionen som godkände den och antog ett rättsligt bindande beslut i hela Europeiska unionen (EU) den 24 juni 2013.

Information till patienter

- Cilostazol används för att behandla claudicatio intermittens (fönstertittarsjuka), ett tillstånd där det blir smärtsamt och svårt att gå på grund av problem med blodcirkulation i benens artärer. Läkemedel som innehåller cilostazol är tillgängliga i EU under namnen Pletal och Ekistol.
- EMA har rekommenderat vissa restriktioner för användningen av cilostazol. Om du tar läkemedel som innehåller cilostazol bör du boka ett besök (inte brådskande) hos din läkare för att gå igenom din behandling.
- Din läkare informerar dig om ifall du bör fortsätta att ta cilostazol, sluta att ta cilostazol, eller om dosen du tar bör ändras. Råden varierar för varje patient beroende på sådana faktorer som livsstilsalternativ som skulle kunna förbättra ditt tillstånd, om dina gångsymtom har förbättrats sedan du började ta cilostazol, om du nyligen har haft hjärtproblem, och vilka andra läkemedel du tar.
- Om du har frågor, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

Hälso- och sjukvårdspersonal bör följa dessa rekommendationer:

- Cilostazol bör endast användas för claudicatio intermittens när enbart livsstilsförändringar (inklusive rökstopp och motionsprogram) och andra lämpliga ingrepp inte har gett tillräcklig nytta.
- Behandling bör endast sättas in av läkare med erfarenhet av att behandla claudicatio intermittens, och bör utvärderas efter tre månader. Behandlingen bör stoppas för patienter där den inte visats ge någon kliniskt relevant nytta.
- Cilostazol bör inte ges till patienter som har instabil angina eller har haft myokardinfarkt eller har genomgått en koronar intervention (PCI) inom de senaste sex månaderna, och inte heller till patienter som tidigare haft svår takyarytmi.
- Cilostazol bör inte heller ges till patienter som även får både aspirin och klopidogrel, eller någon annan kombination av två eller fler ytterligare trombocytaggregationshämmande läkemedel eller antikoagulationsläkemedel.
- Förskrivare bör vara medvetna om risken för interaktioner med cilostazol. Dosen bör sänkas till patienter som även tar starka hämmare av CYP3A4 eller CYP2C19.
- Övrig hälso- och sjukvårdspersonal bör remittera patienter till den förskrivande läkaren vid behov.

De fullständiga ändringarna i informationen till läkare och patienter finns under fliken ”All documents”.

Mer information om utredningen:

EMA:s rekommendationer baseras på en översyn av kommittén för humanläkemedel (CHMP), som undersökte tillgängliga data om nyttan och riskerna med cilostazol.

- Cilostazol har visats ge blygsamma ökningar av gångsträckan jämfört med placebo. Metaanalys av poolade individuella patientdata från nio effektprövningar som omfattade 3 122 patienter indicerade en genomsnittlig procentuell ökning från baslinjen på 59,4 % för cilostazol, jämfört med 24,3 % för placebo. Detta motsvarade en absolut ökning av gångsträcka på 87,4 meter respektive

43,7 meter (från cirka 133 meter vid studiestarten). CHMP drog slutsatsen att nyttans storleksordning var kliniskt viktig i en mindre patientgrupp, och att svar kan bedömas på ett lämpligt sätt efter tre månaders behandling.

- Säkerhetsdata från nästan 14 000 rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar (inom kontexten för en exponering på mer än 6 miljoner patientår över hela världen) och 4 000 händelser i observationsstudier bekräftade den kända biverkningsprofilen för cilostazol från kliniska prövningar. Blödning utgjorde cirka 8 % av de spontana rapporterna. De vanligaste rapporterade kardiovaskulära händelserna var palpitationer och takykardi (var och en cirka 5 % av de totala spontana rapporterna).
- Långvarig kardiovaskulär säkerhet för cilostazol undersöktes efter godkännande för försäljning i CASTLE-studien ([1]), en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie som omfattade 1 439 patienter som fick cilostazol 100 mg två gånger dagligen (sänkt till 50 mg två gånger dagligen vid behov) eller placebo. Prövningen, där man undersökte mortalitet oavsett orsak som ett primärt resultatmått, avslutades i förtid (efter cirka 3 år) på grund av en hög bortfallsfrekvens i båda grupperna (397 av 721 cilostazol-patienter och 391 av 718 placebopatienter) och på grund av en mycket lägre mortalitetsfrekvens än väntat. Det inträffade 49 dödsfall i cilostazol-gruppen, av vilka 12 berodde på hjärtsjukdomar, och 52 i placebogruppen (13 var hjärtrelaterade). När ett samlat resultatmått för hjärtsjukdomar (koronara och cerebrovaskulära händelser) och hjärtdödlighet beaktades, fanns det 135 händelser med cilostazol och 153 med placebo. Även om studiens utformning och tidiga avslutning begränsar slutsatserna som kan dras, ger dessa resultat en viss trygghet när det gäller den kardiovaskulära säkerheten för cilostazol.
- Analys av tillgängliga data tyder på en ökad risk för blödning när cilostazol ges till patienter som även tar både aspirin och klopidogrel. Evidensen tyder dock på att cilostazol som monoterapi, eller i kombination med ett annat trombocytaggregationshämmande läkemedel, inte ökar risken för blödning.

Sammanfattningsvis ansåg CHMP att även om effekten av cilostazol i genomsnitt är blygsam, finns det en liten grupp patienter för vilka läkemedlet är av klinisk relevans, inte minst genom att hjälpa dem att inleda motionsprogram. Även om rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar har gett upphov till vissa säkerhetsproblem, så har dessa inte bekräftats i data från kliniska prövningar (inklusive CASTLE-studien), och det är fortfarande möjligt att utesluta högriskpatienter i klinisk praktik. CHMP rekommenderade därför ett flertal åtgärder som syftar till att begränsa användningen av cilostazol till gruppen som mest sannolikt har nytta av det, och i vilken risken för biverkningar är låg.

Referenser.

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.

Mer om läkemedlet

Cilostazol är ett läkemedel som används för att öka gångsträckan för patienter med claudicatio intermittens på grund av perifer arteriell obstruktiv sjukdom (obstruktion och förträngning av artärerna i benen, vilket leder till minskad blodcirkulation).

Läkemedel som innehåller cilostazol har godkänts i EU genom nationella förfaranden sedan år 2000 och är tillgängliga i Frankrike, Italien, Spanien, Storbritannien, Sverige och Tyskland under namnen Pletal och Ekistol.

Cilostazol verkar genom att blockera ett enzym som kallas fosfodiesteras typ 3, vilket finns i artärväggarna och är involverat i olika processer som påverkar cirkulation, inklusive aggregation (sammanklumpning) av trombocyter i blodet och förträngning av artärerna. Genom blockering av enzymet försvagas dessa verkningar och blodflödet förbättras, vilket gör att patienter kan gå längre sträckor utan funktionshindrande smärta.

Mer om förfarandet

Översynen av cilostazol inleddes på begäran av Spanien, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG.

Den spanska läkemedelsmyndigheten (AEMPS) bad CHMP att göra en fullständig översyn av nytta-riskförhållandet för cilostazol och att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning för läkemedel som innehåller cilostazol skulle behållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas i hela EU.

Begäran kom efter rapporter till den spanska myndigheten om allvarliga biverkningar som rörde hjärtat, däribland dödliga hjärtattacker, angina och arytmier (oregelbundna hjärtslag) liksom fall av allvarlig blödning, inklusive blödning i hjärnan. Många av patienterna som ordinerades läkemedlet var avsevärt äldre, och tog fler läkemedel, än patienterna som läkemedlet ursprungligen testades på före marknadsföring, vilket kan förklara den ökade risken för biverkningar. Det fanns evidens för att många av dessa patienter måste sluta att ta läkemedlet. Dessutom var nyttan med behandlingen blygsam.

CHMP:s yttrande vidarebefordrades till Europeiska kommissionen, som utfärdade ett slutgiltigt beslut och godkände yttrandet den 24 juni 2013.