

COMUNICAT DE PRESĂ

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la recomandarea de restricționare a utilizării medicamentelor care conțin cilostazol.

EMA, 22 martie 2013

Comunicat de presă EMA referitor la recomandarea de restricționare a utilizării medicamentelor care conțin cilostazol

Comitetul Științific pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Human Medicinal Products = CHMP) al Agenției Europene a Medicamentului a recomandat restricționarea utilizării medicamentelor care conțin cilostazol, medicamente utilizate în tratamentul claudicației intermitente – o patologie în care fluxul scăzut de sânge la nivelul musculaturii membrelor inferioare determină apariția durerii și afectează capacitatea de a merge. Această recomandare prevede și aplicarea unor noi măsuri menite să vizeze atât o categorie de pacienți la care există beneficii clinice, cât și minimizarea riscurilor în același timp.

Aceste recomandări au apărut ca urmare a evaluării datelor curente care indică faptul că beneficiile modeste ale acestor medicamente, cu alte cuvinte, capacitatea acestora de a mări distanța pe care o pot parcurge pacienții, nu depășesc riscurile, în special riscul de apariție a reacțiilor adverse cardiace sau a sângerărilor grave, decât la un subgrup limitat de pacienți.

Medicamentele care conțin cilostazol sunt disponibile în Uniunea Europeană sub denumirea de Pletal și Ekistol.

CHMP a recomandat utilizarea medicamentelor care conțin cilostazol numai la pacienții ale căror simptome nu s-au ameliorat în urma îmbunătățirii stilului de viață și anume efectuarea de exerciții fizice, adoptarea unui regim alimentar sănătos și renunțarea la fumat. În plus, medicamentele care conțin

cilostazol nu trebuie administrate pacienților cu tahiaritmii severe în antecedente (frecvență cardiacă crescută peste limita superioară a valorii normale), angină instabilă recentă, infarct miocardic sau operație de bypass, sau pacienților care utilizează două sau mai multe medicamente antiagregante plachetare sau medicamente anticoagulante precum aspirina sau clopidogrelul.

Medicii trebuie să reevalueze tratamentul pacienților la următoarea vizită medicală programată și să evalueze necesitatea continuării tratamentului cu cilostazol.

Mai jos, în prezenta comunicare, sunt disponibile recomandări adresate pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății.

Agencia spaniolă a medicamentelor și produselor destinate sănătății (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios = AEMPS) a solicitat CHMP efectuarea unei evaluări a acestor medicamente, ca urmare a apariției unui număr de reacții adverse grave suspectate, în principal reacții adverse cardiovasculare, precum și a unor cazuri de sângerări grave.

Înainte de formularea recomandărilor, CHMP a examinat datele disponibile din studiile clinice referitoare la beneficiile și riscurile asociate medicamentelor, date furnizate de către companiile care comercializează aceste medicamente, precum și date științifice din literatură, rapoarte de reacții adverse, date din studiile efectuate în perioada post-autorizare și din studiile experimentale. Mai jos, sunt disponibile informații suplimentare referitoare la respectivele studii clinice precum și la concluziile CHMP.

Recomandările CHMP vor fi transmise Comisiei Europene în vederea adoptării unei măsuri cu aplicabilitate obligatorie prin lege pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

Informații pentru pacienți

- Medicamentul cilostazol se utilizează în tratamentul claudicației intermitente, o patologie în cadrul căreia mersul devine dificil și dureros din cauza tulburărilor de circulație a sângelui în arterele de la nivelul membrelor inferioare. Medicamentele care conțin cilostazol sunt disponibile pe întreg teritoriul Uniunii Europene, sub denumirile comerciale de Pletal și Ekistol.
- EMA recomandă câteva restricții de utilizare a medicamentelor care conțin cilostazol. Dacă vă aflați în tratament cu medicamente care

conțin cilostazol, trebuie să vă faceți o programare de rutină la medicul care vă supraveghează, în vederea evaluării tratamentului.

- Medicul dumneavoastră vă va face recomandări cu privire la continuarea tratamentului cu medicamente care conțin cilostazol, întreruperea tratamentului sau modificarea dozei de medicament administrate. Recomandările vor fi diferite de la un pacient la altul, în funcție de astfel de factori precum modul de viață, care vă poate îmbunătăți starea, îmbunătățirea sau nu de la debutul tratamentului cu cilostazol a simptomatologiei apărute la mers, apariția sau nu a unor tulburări cardiace recente precum și celelalte medicamente pe care le utilizați.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, vă recomandăm să vă adresați medicului sau farmacistului dumneavoastră.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Profesioniștilor din domeniul sănătății li se adresează următoarele recomandări:

- Medicamentele care conțin cilostazol trebuie utilizate pentru tratamentul claudicației intermitente, numai în situația în care modificarea modului de viață (inclusiv încetarea fumatului și introducerea unui program de exerciții fizice) și aplicarea altor măsuri specifice singulare nu au adus beneficii corespunzătoare.
- Tratamentul trebuie inițiat numai de către medicii cu experiență în gestionarea claudicației intermitente și trebuie reevaluat după trei luni. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții la care nu a apărut niciun beneficiu clinic relevant.
- Medicamentele care conțin cilostazol nu trebuie administrate la pacienții cu angină instabilă ori care, în ultimele șase luni, au suferit un infarct miocardic sau o intervenție la nivelul arterelor coronare (intervenție coronariană percutană) și nici pacienților cu istoric de tahiaritmie severă.
- Totodată, medicamentele care conțin cilostazol nu trebuie administrate pacienților care utilizează aspirină și clopidogrel sau alte asocieri de două sau mai multe medicamente antiagregante plachetare ori medicamente anticoagulante.

- Medicii prescriptori trebuie să aibă în vedere riscul de apariție a interacțiunilor medicamentoase între medicamentele care conțin cilostazol și alte medicamente; doza de medicamente care conțin cilostazol trebuie redusă la pacienții aflați în tratament cu medicamente inhibitoare puternice ale izoenzimelor CYP3A4 sau CYP2C19.
- Alți profesioniști din domeniul sănătății trebuie să îndrume pacienții care utilizează medicamente care conțin cilostazol către medicul prescriptor, după caz.

Pentru detalii privind modificările complete ale informațiilor pentru medici și pacienți, a se vedea sub secțiunea „Toate documentele”.

Informații suplimentare referitoare la această evaluare:

Recomandările EMA se bazează pe o evaluare efectuată de CHMP, care a avut în vedere datele disponibile referitoare la beneficiile și riscurile asociate tratamentului cu cilostazol.

- S-a demonstrat că cilostazolul determină o creștere modestă a distanței de mers comparativ cu placebo; în urma unei meta-analize a datelor individuale cumulate din nouă studii clinice de eficacitate la 3122 de pacienți, s-a constatat o creștere procentuală medie comparativ cu nivelul inițial, de 59,4 % la cilostazol față de 24,3 % în cazul placebo. Aceasta corespunde unei creșteri absolute a distanței de mers cu 87,4 metri, respectiv 43,7 metri (de la un nivel inițial de 133 metri). CHMP a concluzionat că valoarea beneficiilor era semnificativă clinic la un subgrup de pacienți și că răspunsul respectiv la tratament poate fi evaluat în mod adecvat după trei luni de tratament.
- Date de siguranță provenite din aproximativ 14000 de rapoarte de reacții adverse (apărute în contextul expunerii a peste șase milioane pacienți-ani în întreaga lume) și 4000 de cazuri provenite din studiile non-intervenționale au confirmat profilul de reacții adverse al cilostazolului cunoscut din studii clinice. Cazurile de hemoragie au reprezentat aproximativ 8 % din raportările spontane. Cele mai frecvente raportări de reacții adverse cardiovasculare se refereau la palpitații și tahicardie (fiecare reprezentând aproximativ 5 % din totalul raportărilor spontane).

- Siguranța cardiovasculară pe termen lung a cilostazolului a fost evaluată post-autorizare în studiul CASTLE¹, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, în care au fost înrolați 1439 de pacienți, randomizați cu cilostazol 100 mg de două ori pe zi (cu reducerea dozei la 50 mg de două ori pe zi, în caz de necesitate) și cu placebo. Studiul clinic, care a avut ca obiectiv primar mortalitatea din toate cauzele, a fost oprit mai devreme (după aproximativ 3 ani), din cauza ratei mari a abandonului în ambele grupuri de pacienți (au părăsit studiul 397 pacienți din 721 pacienți din grupul cu cilostazol și 391 pacienți din 718 pacienți din grupul cu placebo) precum și din cauza unei rate mult mai mici a mortalității decât cea așteptată. Au fost 49 de decese în grupul cu cilostazol, dintre care 12 au fost determinate de tulburările cardiace, și 52 de decese în grupul cu placebo (13 cazuri de deces din cauza tulburărilor cardiace). Din punctul de vedere al unui obiectiv final compus de morbiditate cardiacă (evenimente coronariene și cerebrovasculare) și mortalitate, s-au înregistrat 135 evenimente cu cilostazol și 153 cu placebo. În ciuda faptului că proiectul studiului și întreruperea înainte de termen a studiului limitează concluziile posibile, aceste rezultate oferă asigurări cu privire la siguranța cardiovasculară a cilostazolului.
- Analiza datelor disponibile indică existența unui risc crescut de hemoragie în cazul administrării de cilostazol la pacienții care utilizează atât aspirină cât și clopidogrel. Cu toate acestea, datele indică faptul că administrarea cilostazolului singur sau în asocieră cu un medicament antiplachetar nu determină creșterea riscului de sângerare.

În concluzie, CHMP a considerat că, deși eficacitatea globală a cilostazolului este modestă, există un subgrup de pacienți la care acesta prezintă relevanță clinică, și nu în ultimul rând ajutându-i să înceapă programul de exerciții fizice. Deși rapoartele de reacții adverse au generat temeri legate de siguranță, acestea nu au fost susținute de date din studiile clinice (inclusiv de date din studiul CASTLE) iar în practica clinică rămâne posibilitatea excluderii pacienților care prezintă risc crescut. Prin urmare, CHMP a recomandat o serie de măsuri menite să instituie utilizarea țintită a cilostazolului la populația la care probabilitatea beneficiilor este cea mai mare și la care riscul de apariție a reacțiilor adverse este scăzut.

Informații suplimentare despre medicament

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.

Cilostazol este un medicament utilizat pentru creșterea distanței de mers la pacienții cu claudicație intermitentă din cauza bolii arteriale obstructive periferice (îngustarea lumenului și obstrucția arterelor de la nivelul membrelor inferioare, cu reducerea fluxului de sânge la nivelul acestor artere).

Medicamentele care conțin cilostazol sunt autorizate în Uniunea Europeană prin procedură națională începând cu anul 2000 și se află pe piață în Franța, Germania, Italia, Spania, Suedia și Marea Britanie, sub denumirea comercială de Pletal și Ekistol.

Medicamentele care conțin cilostazol acționează prin blocarea unei enzime numite fosfodiesterază tip 3, care se găsește în pereții arterelor și care este implicată în numeroase procese care afectează circulația sângelui, inclusiv în agregarea plachetară (formarea dopului plachetar) și îngustarea lumenului arterelor. Prin blocarea acestei enzime, se reduc efectele acesteia la nivel vascular și se îmbunătățește fluxul de sânge, ceea ce permite pacienților să crească distanța de mers fără apariția durerii.

Informații suplimentare despre procedură

Evaluarea medicamentelor care conțin cilostazol a fost inițiată la cererea Spaniei, conform prevederilor articolului 31 al Directivei (CE) 83/2001.

Agenția spaniolă a medicamentelor și produselor destinate sănătății (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios = AEMPS) a solicitat CHMP să efectueze o evaluare completă a raportului beneficiu-risc al cilostazolului și să formuleze o opinie privitoare la menținerea, variația, suspendarea sau retragerea autorizației de punere pe piață a medicamentelor care conțin cilostazol pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

Această solicitare a apărut ca urmare a rapoartelor de reacții adverse grave cardiace primite de către agenția spaniolă, inclusiv infarct miocardic urmat de deces, angină sau aritmii cardiace (bătăi neregulate ale inimii) precum și cazuri grave de sângerări, inclusiv hemoragii cerebrovasculare. Mulți dintre pacienții cărora li s-au prescris aceste medicamente aveau vârste înaintate și utilizau mai multe medicamente decât pacienții incluși în studiile efectuate înaintea punerii pe piață a medicamentelor, ceea ce poate explica riscul crescut de apariție a reacțiilor adverse. Au existat dovezi că mulți dintre pacienți a trebuit să întrerupă administrarea medicamentelor. În plus, beneficiile tratamentului au fost modeste.

Opinia CHMP va fi transmisă Comisiei Europene, care va emite o decizie finală în timp util.