



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 March 2013
EMA/98571/2013

L' Agenzia Europea dei Medicinali raccomanda di limitare l'uso di medicinali contenenti cilostazolo

Il Comitato Europeo per i Medicinali per uso Umano (CHMP) dell'Agenzia, ha raccomandato che l'uso dei medicinali contenenti cilostazolo utilizzati nel trattamento della *claudicatio intermittens* - una condizione in cui lo scarso afflusso di sangue ai muscoli delle gambe provoca dolore e limita la capacità di camminare - deve essere limitato ad una popolazione di pazienti che presenta benefici clinici, ma adottando contemporaneamente una serie di nuove misure volte a minimizzare i rischi principali.

Le raccomandazioni derivano da una revisione delle attuali evidenze che indicano che i modesti benefici di questi medicinali, ossia la loro capacità di aumentare, nei pazienti, la distanza che sono in grado di percorrere a piedi, sono di poco superiori ai loro rischi, in particolare, in un sottogruppo limitato di pazienti, sono stati evidenziati rischi di effetti collaterali a carico del cuore o di gravi sanguinamenti.

I medicinali contenenti cilostazol sono commercializzati nell'Unione Europea con i nomi di Pletal ed Ekistol.

Il Comitato ha raccomandato che il cilostazolo deve essere utilizzato solo nei pazienti in cui i sintomi non sono migliorati nonostante i precedenti cambiamenti dello stile di vita come l'esercizio fisico, una sana dieta e lo smettere di fumare. Inoltre, i medicinali contenenti cilostazolo non devono essere utilizzati in pazienti che hanno sofferto di gravi tachiaritmie (ritmo cardiaco anomalo accelerato), o una recente angina instabile, un infarto o un intervento chirurgico di bypass, o che assumono due o più farmaci antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti come l'aspirina e il clopidogrel.

I medici dovranno rivalutare i loro pazienti alla successiva visita di controllo e valutare l'opportunità di continuare il trattamento con cilostazolo.

Raccomandazioni dettagliate per i pazienti e gli operatori sanitari sono di seguito riportate.

L'Agenzia Spagnola per i Medicinali e Prodotti Sanitari (AEMPS) ha chiesto al CHMP di effettuare una revisione di questi medicinali dopo una serie di gravi segnalazioni di effetti collaterali sospetti, in particolare a carico del cuore, così come casi di grave sanguinamento.

Il CHMP ha esaminato i dati provenienti da studi clinici sui benefici e sui rischi dei medicinali, forniti dalle società che commercializzano questi farmaci, così come i dati della letteratura scientifica, le segnalazioni di sospette reazioni avverse, gli studi post-marketing e gli studi sperimentali, prima di fare le sue raccomandazioni. Ulteriori informazioni sugli studi e le conclusioni del CHMP sono disponibili di seguito.

La raccomandazione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea per l'adozione di una decisione giuridicamente vincolante in tutta l'Unione europea (UE).

Informazioni per i pazienti

- Cilostazolo è usato nel trattamento della *claudicatio intermittens*, una condizione in cui camminare diventa doloroso e difficile a causa dei problemi di circolazione sanguigna nelle arterie delle gambe. I medicinali contenenti cilostazolo sono disponibili nell'Unione Europea con i nomi Pletal e Ekistol.
- L'Agenzia ha raccomandato alcune restrizioni all'uso di cilostazolo. Se sta assumendo medicinali contenenti cilostazolo, deve fissare un appuntamento non-urgente con il suo medico per rivalutare il trattamento.
- Il medico le consiglierà se è necessario continuare a prendere, interrompere l'assunzione o modificare la dose di cilostazolo che sta assumendo. Il consiglio varia per ogni paziente a seconda di vari fattori come lo stile di vita in grado di migliorare la sua condizione, se i sintomi del camminare sono migliorati da quando ha iniziato cilostazolo, se ha avuto problemi cardiaci recenti, e quali altri farmaci sta assumendo.
- Se avete domande, è necessario contattare il medico o il farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

Gli operatori sanitari devono seguire le seguenti raccomandazioni:

- cilostazolo deve essere utilizzato solo per la *claudicatio intermittens* quando cambiamenti dello stile di vita (tra cui la cessazione del fumo e programmi di esercizio fisico) e altri interventi da soli non hanno prodotto benefici adeguati.

- Il trattamento deve essere iniziato solo da medici esperti nel trattamento della *claudicatio intermittens* e deve essere rivalutato dopo tre mesi di terapia. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non hanno mostrato benefici clinicamente rilevanti.
- Cilostazolo non deve essere somministrato a pazienti che soffrono di angina instabile o che hanno avuto infarto del miocardio o un intervento coronarico (PCI) negli ultimi sei mesi, né a quelli con una storia di grave tachiaritmia .
- Cilostazolo non deve essere somministrato a pazienti in terapia, sia con aspirina che con clopidogrel, o qualsiasi altra combinazione di due o più farmaci aggiuntivi antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti
- I medici prescrittori devono essere consapevoli del rischio di interazioni con cilostazolo, la dose deve essere ridotta nei pazienti che assumono anche forti inibitori del CYP3A4 o CYP2C19.
- Altri operatori sanitari devono indirizzare i pazienti al medico prescrittore se appropriato.

Maggiori informazioni sulla valutazione:

Le raccomandazioni dell'Agenzia si basano su una revisione da parte del Comitato per i Medicinali per uso Umano (CHMP), che ha esaminato i dati disponibili sui benefici e sui rischi di cilostazolo.

- Cilostazolo ha dimostrato di produrre un modesto incremento della distanza percorsa a piedi rispetto al placebo; una meta-analisi di dati aggregati raccolti da singoli pazienti provenienti da nove studi clinici sull'efficacia, che hanno coinvolto 3122 pazienti, indicano un incremento medio percentuale al basale del 59,4% per il cilostazolo, rispetto al 24,3% per il placebo . Questo corrisponde ad un incremento assoluto della distanza percorsa a piedi di 87,4 metri e 43,7 metri rispettivamente (da un basale di circa 133 metri). Il CHMP ha concluso che l'entità del beneficio è stata clinicamente importante in un sottogruppo di pazienti, e che la risposta può essere adeguatamente valutata dopo tre mesi di trattamento.
- I dati di sicurezza di quasi 14.000 segnalazioni di sospette reazioni avverse (nel contesto di più di 6000000 pazienti/ anno esposti in tutto il mondo) e 4.000 eventi in studi non interventistici hanno confermato gli effetti negativi già identificati dagli studi clinici del cilostazolo. Casi di emorragia rappresentavano circa l'8% delle segnalazioni spontanee. I più comuni eventi cardiovascolari segnalati erano palpitazioni e tachicardia (ognuno per circa il 5% del totale delle segnalazioni spontanee).
- la sicurezza cardiovascolare del cilostazolo a lungo termine è stata esaminata nello studio post-marketing CASTLE study¹, uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo che ha coinvolto 1439 pazienti trattati con cilostazolo 100 mg due volte al giorno (ridotto a 50 mg due volte al giorno se necessario) o placebo. Lo studio, che ha esaminato la mortalità per tutte le cause, come endpoint primario, è stato interrotto precocemente (dopo circa 3 anni) a causa di un alto tasso di abbandono in entrambi i gruppi (397 su 721 pazienti trattati con cilostazolo e 391 su 718 pazienti trattati con placebo) ed a causa di un tasso di mortalità molto inferiore al previsto. Ci sono stati 49 morti nel gruppo cilostazolo, di cui 12 sono stati a causa di disturbi cardiaci, e 52 nel

gruppo placebo (13 cardiaci). Quando è stato considerato un endpoint composito di morbilità cardiaca (eventi coronarici e cerebrovascolari) e di mortalità, ci sono stati 135 eventi con cilostazolo e 153 con placebo. Anche se il disegno e la risoluzione anticipata dello studio limitano le conclusioni che si possono trarre, questi risultati forniscono qualche rassicurazione per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare del cilostazolo.

- Analisi dei dati disponibili suggerisce un aumento del rischio di emorragia quando cilostazolo è somministrato a pazienti che assumono sia aspirina che clopidogrel. Tuttavia l'evidenza suggerisce che cilostazolo da solo, o in combinazione con un altro farmaco antiaggregante, non aumenta il rischio di sanguinamento.

In conclusione, il CHMP ha ritenuto che, anche se in media, l'efficacia di cilostazolo è modesta, c'è un piccolo gruppo di pazienti in cui è di rilevanza clinica, non da ultimo per aiutarli ad iniziare un programma di esercizio fisico. Sebbene segnalazioni di sospette reazioni avverse al medicinale abbiano sollevato alcuni problemi di sicurezza, questi non sono stati dimostrati dai dati provenienti degli studi clinici (tra cui lo studio CASTLE), e nella pratica clinica resta possibile escludere i pazienti ad alto rischio. Il CHMP ha raccomandato una serie di misure volte a indicare l'uso del cilostazolo alla popolazione che presenta più probabilità di trarne beneficio, e in cui il rischio di effetti collaterali è basso.

Riferimenti.

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.

Ulteriori informazioni sul medicinale

Cilostazolo è un farmaco che viene utilizzato per migliorare la distanza percorsa a piedi nei pazienti con *claudicatio intermittens* a causa di malattia ostruttiva arteriosa periferica (ostruzione e restringimento delle arterie degli arti inferiori, con conseguente riduzione del flusso sanguigno).

I medicinali a base di cilostazolo, sono stati approvati in EU con procedura nazionale dal 2000 e sono disponibili in Francia, Germania, Italia, Spagna, Svezia e nel Regno Unito con i nomi di Pletal ed Ekistol.

Il cilostazolo agisce inibendo un enzima chiamato fosfodiesterasi di tipo III, che si trova nelle pareti delle arterie ed è coinvolto in vari processi che interessano la circolazione, tra cui l'aggregazione delle piastrine nel sangue e il restringimento delle arterie. Inibendo l'enzima si riducono tali azioni e il flusso del sangue migliora, consentendo ai pazienti di camminare più a lungo senza dolore disabilitante.

Maggiori informazioni sulla procedura

La rivalutazione del cilostazolo è stata avviata su richiesta della Spagna, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE

L'Agenzia Spagnola per i medicinali e prodotti sanitari (AEMPS) ha chiesto al CHMP di effettuare una completa valutazione del rapporto beneficio-rischio di cilostazolo e di emettere un parere se le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti contenenti cilostazolo debbano essere mantenute, modificate, sospese o ritirate in tutta l'UE.

La richiesta è stata fatta dall'Agenzia Spagnola a seguito di segnalazioni di sospette gravi reazioni avverse a carico del cuore compresi attacchi cardiaci fatali, angina e aritmie (battito cardiaco irregolare), così come casi di emorragia grave, tra cui emorragia cerebrale. Molti dei pazienti ai quali è stato prescritto il medicinale erano molto più anziani, ed assumevano più farmaci, rispetto a quelli su cui il medicinale è stato originariamente testato prima della commercializzazione, il che può spiegare l'aumento del rischio di effetti collaterali. È stato osservato che molti di questi pazienti hanno dovuto interrompere l'assunzione del medicinale. Inoltre, i benefici del trattamento sono stati modesti.

L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione europea, che emetterà una decisione definitiva a tempo debito.