



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013 m. birželio 24 d.
EMA/423411/2013

Europos vaistų agentūra rekomenduoja apriboti vaistų, kurių sudėtyje yra cilostazolo, vartojimą

2013 m. kovo 22 d. Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) rekomendavo apriboti vaistų, kurių sudėtyje yra cilostazolo, naudojimą protarpiniam šlubumui (tai tokia būklė, kai dėl nepakankamo kojų raumenų aprūpinimo krauju kyla skausmas ir sutrinka gebėjimas vaikščioti) gydyti, taikant kelias naujas priemones, kuriomis būtų siekiama skirti šį vaistą pacientų grupei, kuriai gydymas juo duoda klinikinės naudos, ir kartu kuo labiau sumažinti reikšmingą su jo vartojimu siejamą riziką.

Šios rekomendacijos pateiktos įvertinus šiuo metu turimus įrodymus, kad šio vaisto nauda yra nedidelė, t. y. tik ribotam pacientų pogrupiui šio vaisto nauda, dėl kurios pacientas vaikščiodamas geba nueiti didesnę atstumą, yra didesnė už riziką, ypač riziką patirti širdžiai kenksmingą šalutinį poveikį ar stiprų kraujavimą.

ES prekiaujama vaistais Pletal ir Ekistol, kurių sudėtyje yra cilostazolo.

Komitetas rekomendavo cilostazolą skirti tik tiems pacientams, kurių simptomai nepalengvėjo pakeitus gyvenseną, kaip antai pradėjus mankštintis, sveikai maitintis ar metus rūkyti. Be to, vaistų, kurių sudėtyje yra cilostazolo, nereikėtų vartoti pacientams, kurie patyrė sunkią tachiaritmiją (pagreitėjęs, sutrikęs širdies ritmas) ar neseniai sirgo nestabilia krūtinės angina, patyrė širdies smūgį ar vainikinių jungčių suformavimo operaciją arba vartoja du ar daugiau trombocitus ar kraujo krešėjimą slopinančių vaistų, kaip antai aspiriną ir klopidogrelį.

Gydytojai turėtų patikrinti savo pacientų būklę per kitą paskirtą apsilankymą ir įvertinti, ar tinka toliau juos gydyti cilostazolu.

Toliau pateiktos išsamios rekomendacijos pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams.

Ispanijos vaistų ir sveikatos priežiūros produktų agentūra (AEMPS) paprašė CHMP įvertinti šiuos vaistus po to, kai gauti keli pranešimai apie įtariamą sunkų šalutinį poveikį, ypač kenksmingą širdžiai, ir apie stipraus kraujavimo atvejus.

CHMP prieš pateikdamas savo rekomendacijas išnagrinėjo turimus klinikinių tyrimų duomenis, pateiktus šiais vaistais prekiaujančių bendrovių, apie šių vaistų teikiamą naudą ir su jais siejamą riziką, taip pat duomenis, gautus iš mokslinės literatūros, pranešimų apie įtariamą šalutinį poveikį, po vaistų pateikimo rinkai atliktų tyrimų ir eksperimentinių tyrimų. Toliau pateikta daugiau informacijos apie šiuos tyrimus ir CHMP išvadas.



CHMP rekomendacija buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri jai pritarė ir 2013 m. birželio 24 d. priėmė visoje Europos Sąjungoje (ES) teisiškai privalomą sprendimą.

Informacija pacientams

- Cilostazolu gydomas protarpinis šlubumas – tai tokia būseną, kai pacientui skauda vaikstant ir vaikščioti tampa sunku dėl kraujo apytakos kojų arterijose sutrikimo. ES prekiaujama vaistais Pletal ir Ekistol, kurių sudėtyje yra cilostazolo.
- Agentūra rekomenduoja apriboti cilostazolo vartojimą. Jeigu vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra cilostazolo, turėtumėte (tai nėra labai skubu) kreiptis į savo gydytoją, kad jis peržiūrėtų jūsų gydymą.
- Gydytojas patars, ar reikia toliau vartoti cilostazolą, nutraukti cilostazolo vartojimą, ar pakeisti dozę. Kiekvienam pacientui bus patariama skirtingai – tai priklausys nuo tokių veiksnių kaip antai galimybių pakeisti gyvenseną, kad sveikatos būklė pagerėtų, ar pradėjus vartoti cilostazolą sumažėjo simptomų, dėl kurių yra sunku vaikščioti, ar neseniai patyrėte širdies sutrikimų ir kokius kitus vaistus vartojate.
- Jei kiltų klausimų, kreipkitės į savo gydytoją ar vaistininką.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

Sveikatos priežiūros specialistai turėtų laikytis šių rekomendacijų:

- Protarpinį šlubumą gydyti cilostazolu reikėtų tik tais atvejais, kai paciento būklė nepakankamai pagerėja vien pakeitus gyvenseną (be kita ko, metus rūkyti ir pradėjus reguliariai mankštintis) ir gydant kitomis tinkamomis priemonėmis.
- Gydymą turėtų pradėti tik protarpinio šlubumo gydymo patirties turintis gydytojas, o po trijų mėnesių gydymą reikėtų peržiūrėti. Kai paciento gydymas cilostazolu neduoda kliniškai reikšmingos naudos, jį reikėtų nutraukti.
- Cilostazolo nereikėtų skirti pacientams, kuriems diagnozuota nestabili krūtinės angina, kurie per paskutinius šešis mėnesius patyrė miokardo išemiją ar koronarinę intervenciją (PCI) arba kuriems praeityje buvo diagnozuota sunkios formos tachiaritmija.
- Cilostazolo taip pat nereikėtų skirti pacientams, kurie kartu vartoja aspiriną ir klopidogrelį ar bet kokią kitą dviejų ar daugiau papildomų trombocitus arba krešėjimą slopinančių vaistų derinį.
- Vaistus išrašantys gydytojai turėtų atsižvelgti į sąveikos su cilostazolu riziką; pacientams, kurie taip pat vartoja stiprius inhibitorius CYP3A4 ar CYP2C19, reikėtų skirti mažesnę cilostazolo dozę.
- Kiti sveikatos priežiūros specialistai, prireikus, turėtų nurodyti pacientui kreiptis į vaistus išrašantį gydytoją.

Apie visą pasikeitusią informaciją gydytojams ir pacientams skaitykite skyrelyje „Visi dokumentai“.

Daugiau informacijos apie atliktą įvertinimą:

Agentūros rekomendacijos yra pagrįstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) vertinimu remiantis turimais duomenimis apie cilostazolo naudą ir su jo vartojimu siejamą riziką.

- Įrodyta, kad vartojant cilostazolą, lyginant su placebu, nueinamas atstumas padidėja nedaug; atlikus apibendrintų kiekvieno iš pacientų, dalyvavusių devyniuose šio vaisto veiksmingumo

tyrimuose (iš viso dalyvavo 3 122 pacientai), duomenų metaanalizę, nustatyta, kad pacientų būklė nuo gydymo cilostazolu pradžios pagerėjo 59,4 proc., o vartojant placebo – 24,3 proc. Tai reiškia, kad nuoito atstumo absoliutus padidėjimas atitinkamai buvo 87,4 m ir 43,7 m (pradinis atstumas – maždaug 133 m). CHMP padarė išvadą, kad tokio dydžio nauda yra kliniškai svarbi tam tikram pacientų pogrupiui ir kad atsaką į gydymą galima tinkamai įvertinti po trijų gydymo savaičių.

- Iš beveik 14 000 pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas į vaistą (iš daugiau kaip 6 mln. šį vaistą visame pasaulyje daug metų vartojusių pacientų), ir 4 000 per neintervencinius tyrimus nustatytų reiškių gauti saugumo duomenys patvirtino iš klinikinių tyrimų žinomą neigiamą cilostazolo poveikį. Apie 8 proc. spontaninių pranešimų buvo apie hemoragijos atvejus. Dažniausi su širdies ir kraujagyslių sistema susiję reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų, buvo palpitacijos ir tachikardija (maždaug po 5 proc. visų spontaninių pranešimų).
- Ilgalais cilostazolo saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai buvo patikrintas po vaisto pateikimo į rinką per tyrimą CASTLE¹ – atsitiktinės atrankos būdu atliktą dvigubai koduotą placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 1 439 pacientai, kuriems dukart per parą skirta po 100 mg cilostazolo (prireikus dozė sumažinta iki 50 mg dukart per parą) arba placebo. Šis tyrimas, kuriuo tirtas mirtingumas dėl visų priežasčių kaip pirminis kritinis atskaitos taškas, buvo nutrauktas anksčiau (po maždaug 3 metų) dėl didelio iš tyrimo pasitraukusiųjų skaičiaus abiejose grupėse (397 iš 721 cilostazolu gydytų ir 391 iš 718 placebo vartojusių pacientų) ir kadangi mirtingumas buvo kur kas mažesnis nei tikėtasi. Cilostazolo grupėje mirė 49 pacientai (12 iš jų dėl širdies sutrikimų), o placebo grupėje – 52 (dėl širdies sutrikimų – 13). Įvertinus bendrą tyrimo sudėtinį kritinį atskaitos tašką, kuris apima sergamumą širdies ligomis ir mirtingumą dėl širdies (vainikinių arterijų ir smegenų kraujotakos) sutrikimų, nustatyti 135 reiškiniai vartojant cilostazolą ir 153 reiškiniai vartojant placebo. Nors dėl tyrimo pobūdžio ir ankstyvo nutraukimo galima daryti tik ribotas išvadas, šie rezultatai suteikė šio tokio tikrumo, kad cilostazolas yra saugus širdies ir kraujagyslių sistemai.
- Sprendžiant iš turimų duomenų analizės, cilostazolas didina hemoragijos riziką pacientams, kartu vartojantiems aspiriną ir klopidoogrelį. Tačiau esama įrodymų, kad vienas ar kartu su vienu kitu trombocitus slopinančiu vaistu vartojamas cilostazolas kraujavimo rizikos nedidina.

CHMP nusprendė, kad nors vidutinis cilostazolo veiksmingumas yra nedidelis, gydymas cilostazolu turi klinikinę naudą nedidelei pacientų grupei – be kita ko, padeda jiems pradėti reguliariai mankštintis. Nors dėl vaisto saugumo susirūpinta gavus pranešimų apie įtariamą nepageidaujamą reakciją į jį, klinikinių tyrimų (įskaitant CASTLE tyrimą) duomenys šių įtarimų nepatvirtino ir klinikinėje praktikoje įmanoma neskirti cilostazolo didelės rizikos grupei priskiriamiems pacientams. Todėl CHMP rekomenduoja kelias priemones, kuriomis būtų siekiama skirti gydymą cilostazolu grupei pacientų, kuriems toks gydymas tikriausiai būtų naudingas ir kurie mažai rizikuoja patirti šalutinį poveikį.

Šaltiniai

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)*. („Ilgalais cilostazolo vartojimo saugumas pacientams, kuriems diagnozuota periferinių arterijų liga: CASTLE tyrimas. Cilostazolas: ilgalaikio poveikio tyrimas), J Vasc Surg. 2008 m.; 47:330-336.

Daugiau apie šį vaistą

Cilostazolas yra vaistas, vartojamas pacientų, kuriems nustatytas protarpinis šlubumas dėl obstrukcinės periferinių arterijų ligos (galūnių arterijų obstrukcijos ir siaurėjimo, dėl kurio silpnėja kraujotaka), nueinamam atstumui padidinti.

Vaistais, kurių sudėtyje yra cilostazolo, nuo 2000 m. leidžiama prekiauti ES vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis; jų galima įsigyti Prancūzijoje, Vokietijoje, Italijoje, Ispanijoje, Švedijoje ir Jungtinėje Karalystėje sugalvotais pavadinimais Pletal ir Ekistol.

Cilostazolas veikia kaip fermento, vadinamo 3 tipo fosfodiesteraze, inhibitorius – pastarasis fermentas aptinkamas arterijų sienelėse ir dalyvauja įvairiuose kraujotaką veikiančiuose procesuose, įskaitant kraujo trombocitų agregaciją (sukibimą) ir arterijų siaurėjimą. Stabdant šio fermento veikimą minėti reiškiniai susilpnėja ir pagerėja kraujotaka, todėl pacientai gali nueiti didesnę atstumą nepatirdami skausmo, kuris jiems trukdo vaikščioti.

Daugiau apie šią procedūrą

Šis cilostazolo vertinimas pradėtas Ispanijos prašymu pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį.

Ispanijos vaistų ir sveikatos priežiūros produktų agentūra (AEMPS) paprašė CHMP atlikti išsamų cilostazolo naudos ir rizikos santykio vertinimą ir pareikšti nuomonę, ar nereikėtų panaikinti preparatų, kurių sudėtyje yra cilostazolo, rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šiuos leidimus reikėtų palikti galioti visoje ES.

Ispanijos agentūra pateikė šį prašymą gavusi pranešimų apie sunkų cilostazolo šalutinį poveikį širdžiai, įskaitant mirtinus širdies smūgius, anginą ir aritmijas (sutrikusį širdies ritmą), taip pat stipraus kraujavimo atvejus, įskaitant kraujavimą smegenyse. Daugelis pacientų, kuriems skirta šio vaisto, buvo kur kas vyresni ir vartojo daugiau vaistų negu pacientai, dalyvavę šio vaisto tyrimuose prieš pradedant juo prekiauti; tuo galima paaiškinti didesnę šalutinio poveikio riziką. Gauta duomenų, kad daugeliui iš šių pacientų teko nutraukti vaisto vartojimą. Be to, gydymo juo nauda buvo nedidelė.

CHMP nuomonė buvo perduota Europos Komisijai, kuri 2013 m. birželio 24 d. priėmė galutinį sprendimą šiai nuomonei pritarti.