

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra cilostazolo (žr. I priedą), mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Cilostazolas – tai dihidrokvinolinonų (angl. *dihydro-quinolinone*) darinys, priskiriamas prie farmakoterapinės antitrombozinių vaistų grupės pogrupio, kuris apima trombocitų agregacijos inhibitorius, išskyrus hepariną. Cilostazolas yra dihidrokvinolinonų darinys, kuris slopina ciklinio adenosino monofosfato (CAM) fosfodiesterazę, stabdydamas CAM skilimą ir taip padidindamas CAM kiekį trombocituose ir kraujagyslėse. Šie procesai lemia trombocitų aktyvacijos ir agregacijos slopinimą bei užkerta kelią trombozę skatinančių uždegiminių ir vazoaaktyvių medžiagų išsiskyrimui. Didėjantis CAM kiekis taip pat gali paskatinti vazodilatacines cilostazolo savybes. Be to, ši medžiaga slopina kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, mažina trigliceridų kiekį ir didina DTL (didelio tankio lipidai) cholesterolio kiekį.

Europoje patvirtinta cilostazolo preparatų terapinė indikacija yra protarpiniu šlubumu (PŠ) sergančių pacientų, kurie nejaučia skausmo ramybės būsenoje ir kuriems nenustatyta periferinių audinių nekrozės (periferinių arterijų ligos II stadija pagal *Fontaine* klasifikaciją) požymių, gydymas siekiant pailginti didžiausią ir be skausmo jų nueinamus atstumus.

Šią 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą pradėjo Ispanija, peržiūrėjusi su cilostazolu susijusius saugumo pranešimus, gautus per pirmus 18 prekybos šiuo preparatu Ispanijoje mėnesių (cilostazolo rinkodaros Ispanijoje leidimas išduotas 2008 m.). Pagrindinės Ispanijos institucijos abejonės buvo susijusios su gautais pranešimais apie širdies ir kraujagyslių sistemos (ŠKS) reakcijas (įskaitant mirtinus miokardo infarkto (MI), krūtinės anginos ir aritmijos atvejus), hemoragines reakcijas bei vaistų sąveikos atvejus. Viename Ispanijos regione atlikus šio vaisto vartojimo tyrimą, nustatyta, kad cilostazolą vartojantys pacientai yra vyresni ir vartoja daugiau gretutinių vaistų, nei tie, kurie dalyvavo klinikiniuose tyrimuose. Todėl Ispanija perdavė cilostazolą svarstyti Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), prašydama jo, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra cilostazolo, rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šiuos leidimus reikėtų palikti galioti.

Klinikinis veiksmingumas

Cilostazolo veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 14 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo per 4000 PŠ sergančių pacientų. Iš jų aštuoni buvo abipusiai akli kontroliuojami III fazės tyrimai; iš pastarųjų, atliekant du tyrimus, cilostazolo veiksmingumas buvo lyginamas su palyginamojo preparato su veikliąja medžiaga (pentoksifilino) bei placebo veiksmingumu, juos vartojant 24 savaites. IV fazės dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas veiksmingumo tyrimas (tyrimas PACE) taip pat buvo atliekamas naudojant pentoksifiliną kaip palyginamąjį preparatą su veikliąja medžiaga. Šių 9 veiksmingumo tyrimų metu prie skirtingų tyrimų grupių atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti ir bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę vartojo iš viso 3 122 pacientai. Atliekant šiuos devynis veiksmingumo tyrimus (vadinamuosius tarpinius (angl. *mid-term*) tyrimus), pirminis kritinis atskaitos taškas buvo ilgiausias paciento nueitas atstumas (absoliutus klaudikacijos atstumas (AKA), angl. *absolute claudication distance*, ACD), kuris matuotas pacientui einant sportiniu bėgtakiu. Antriniai veiksmingumo kritiniai atskaitos taškai buvo paciento be skausmo nueitas atstumas (pirminis klaudikacijos atstumas (PKA), angl. *initial claudication distance*, ICD), matuotas pacientui einant sportiniu bėgtakiu, bei vertinimai pagal gyvenimo kokybės klausimynus.

Atlikus protokoluose iš anksto apibrėžtą pirminę analizę, nustatyta, kad pacientai, kurie vartojo po 100 mg cilostazolo du kartus per parą, nuėjo statistškai reikšmingai ilgesnį atstumą, nei pacientai, kurie vartojo placebo. Atliekant visus devynis tyrimus, taškiniai įverčiai buvo palankesni du kartus per parą po 100 mg vartojamam cilostazolui (lyginant su placebo), o atlikus analizę, įrodyta, kad šešių iš devynių tyrimų metu cilostazolas buvo statistškai pranašesnis už placebo.

Atlikus bendrą šių tyrimų duomenų metaanalizę, taikant cilostazolo ir placebo logaritmo geometrinį vidurkių santykį (AKA per paskutinį vizitą ir AKA gydymo pradžioje), nustatytas gydymo poveikio AKA rodiklis buvo 1,15 (95 % pasikliautinis intervalas (PI): 1,11–1,19).

Atliekant visus veiksmingumo tyrimus, procentinė dalis, kuria AKA pailgėjo vartojant cilostazolą, buvo didesnė, nei vartojant placebo, ir šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas atliekant 6 iš 9 tyrimų. Vartojant cilostazolą, AKA pokytis pavienių tyrimų metu svyravo nuo +28 iki +100 %, o vartojant placebo – nuo -10 % iki 42 %. Vartojant cilostazolą, nuo gydymo pradžios pacientų nueitas atstumas pailgėjo 35 % daugiau, nei vartojant placebo. Su antriniais veiksmingumo kritiniais atskaitos taškais susiję tyrimų rezultatai atitiko su AKA susijusius rezultatus.

Cilostazolo poveikis absoliučiam bėgtakiu nueitam atstumui, jį išreiškus absoliučiu nueito atstumo padidėjimu nuo gydymo pradžios, svyravo nuo +23 m iki +109 m, o placebo – nuo -2 m iki +65 m. Atlikus šių devynių tyrimų metu nustatytų svertinių vidurkių skirtumo (SVS) duomenų metaanalizę, taip pat įrodyta, kad visų tyrimų metu nustatytas cilostazolo veiksmingumas buvo pastovus. Apskaičiavus SVS, nustatyta, kad vartojant cilostazolą po 100 mg du kartus per parą, nueitas atstumas nuo gydymo pradžios pailgėjo vidutiniškai 87,4 m (66 %), o vartojant placebo – 43,7 m ($p < 0,0001$) (vidutinis nueitas atstumas gydymo pradžioje buvo maždaug 133 m). CHMP atkreipė dėmesį, jog tikėtina, kad pacientui einant lygia plokštuma, nueito atstumo pailgėjimas būtų didesnis, nei jam einant bėgtakiu, kuris yra šiek tiek nuožulnus.

Atliekant duomenų vertinimą, apsvarstyti duomenys, susiję su vertinimais pagal gyvenimo kokybės klausimynus ir pacientų, kurių gydymas buvo veiksmingas, duomenų analizėmis, nes šie duomenys leidžia padaryti kelias išvadas apie klinikinę gydymo poveikio svarbą, kurią sunku įvertinti todėl, kad pacientams dažniausiai pasireiškia skirtingo lygio gydymo nauda, kuri priklauso nuo jiems pasireiškiančių PŠ simptomų sunkumo. Atlikus bendras duomenų apie gydymo rezultatus, kuriuos pacientai pateikė atsakydami į sutrumpinto sveikatos klausimyno (SF-36) ir vaikščiojimo funkcijos sutrikimo klausimyno (angl. *Walking Impairment Questionnaire*, WIQ) klausimus, metaanalizės, nustatyta, kad lyginant su placebo cilostazolas turėjo reikšmingą poveikį pacientų fizinei veiklai bei jų fizinės veiklos vertinimui pagal SF-36 ir kad jis reikšmingai pagerino ėjimo greičio ir nueito atstumo vertinimus pagal WIQ. Prie pacientų, kurių gydymas buvo veiksmingas, priskirtų cilostazolu gydytų tyrimų užbaigusių tiriamųjų dalis buvo didesnė, nei vartojusių placebo (39,6 % plg. su 26,3 %); šiuo atveju „pacientai, kurių gydymas buvo veiksmingas“, buvo tie pacientai, kurių nueitas atstumas nuo gydymo pradžios pailgėjo 50 % ir daugiau.

Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad, nors ir nedidelis, cilostazolo poveikis yra statistiškai reikšmingas PŠ sergančių pacientų nueinamam atstumui ir kad kai kuriems pacientams gydymo cilostazolu nauda gali būti kliniškai svarbi.

Klinikinis saugumas

Atliekant šią peržiūrą, apsvarstyti cilostazolo saugumo duomenys, gauti atlikus veiksmingumo (tarpinius) tyrimus, ilgalaikį saugumo tyrimą CASTLE ir insulto prevencijos tyrimus, taip pat iš anksto nenumatytų šaltinių ir neintervencinių tyrimų metu gauti pranešimai apie pavienius atvejus.

Klinikinių tyrimų metu jokių svarbių nerimą keliančių klausimų dėl saugumo nenustatyta. Dažniausiai pasireiškė šie nepageidaujami reiškiniai: galvos skausmas, viduriavimas, neįprastos konsistencijos išmatos, galvos svaigimas, palpitacijos ir tachikardija; jie jau buvo įtraukti į preparato informacinius dokumentus. Atliekant klinikinius tyrimus, įskaitant tyrimą CASTLE, padidėjusio mirtingumo požymių nenustatyta.

Pagrindinis tyrimo CASTLE tikslas buvo įvertinti ilgalaikį cilostazolo poveikį mirtingumui dėl bet kokios priežasties. Tyrimo CASTLE dalyvavo pacientai, kurie buvo gydomi iki 3 metų. Šis tyrimas nutrauktas pirmiau laiko dėl mažesnio, nei numatyta, reiškinų skaičiaus ir didesnio, nei tikėtasi, iš tyrimo pasitraukusių tiriamųjų skaičiaus. Mirtingumo rizikos (vartojant cilostazolą ir vartojant placebo) santykis buvo 0,94 (95 % PI: 0,63–1,39).

Įvertinus klinikinių tyrimų rezultatus, nenustatyta jokių rimtų širdies ritmo sutrikimų požymių, tačiau peržiūrėjus iš anksto nenumatytų šaltinių ir (arba) neintervencinių tyrimų metu gautus duomenis, nustatyti keli rimti reiškiniai (skilvelių tachikardija, elektrokardiogramoje matomas QT intervalo pailgėjimas, įskaitant *Torsade de Pointes*); kai kurie iš jų atitiko chronotropinio cilostazolo poveikio charakteristikas. CHMP laikėsi nuomonės, kad įvertinti priežastingumą šiuose pranešimuose nurodytais atvejais yra sunku, ypač atsižvelgiant į galimą duomenų paklaidą, kurią lemia šių pacientų antrinės ligos. Tačiau atkreiptas dėmesys į tai, kad kadangi cilostazolas veikia, kaip fermento fosfodiesterazės (PDE-3) inhibitorius, padidėjus širdies plakimo dažniui ramybės būsenoje (tyrimais įrodyta, kad

leistinomis dozėmis vartojamas cilostazolas gali padidinti širdies plakimo dažnį (~5,1 ir ~7,4 dūžio per minutę), gali prasidėti širdies ritmo sutrikimai, o tai gali kelti rūpestį dėl šio vaisto saugumo. Atsižvelgdamas į tai, CHMP laikėsi nuomonės, kad pacientus, kuriems anksčiau diagnozuota sunkios formos tachiaritmija, reikėtų įtraukti į kontraindikacijų sąrašą, o į preparato informacinius dokumentus reikėtų įtraukti papildomus įspėjimus.

Atliekant tarpinius veiksmingumo klinikinius tyrimus, nustatyta ir kitų svarbių nepageidaujamų reiškinių, kaip antai miokardo išemija (MI, krūtinės angina, vainikinių arterijų liga), stazinis širdies nepakankamumas ir hipotenzija, kurių paplitimas cilostazolo grupėje buvo didesnis, nei tarp placebo vartojusių pacientų. Tačiau šie skirtumai susiję su nedideliais nepageidaujamų reiškinių atvejų skaičiais. Komitetas atkreipė dėmesį, kad atliekant tyrimą CASTLE, pacientų, kuriems nustatytas širdies nepakankamumas ir hipotenzija, procentinė dalis cilostazolo grupėje buvo tik šiek tiek didesnė, nei placebo grupėje (širdies nepakankamumo atvejai: atitinkamai 2,9 % ir 2,4 %; hipotenzijos atvejai: atitinkamai 0,7 % ir 0,1 %). Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad pacientus, kuriems diagnozuota nestabili krūtinės angina, kurie per pastaruosius 6 mėnesius patyrė MI arba kuriems per tą laiką atlikta koronarinė intervencija, reikėtų įtraukti į kontraindikacijų sąrašą, o į preparato informacinius dokumentus reikėtų įtraukti papildomus įspėjimus.

Kadangi cilostazolas slopina trombocitus, sunerimta ir dėl hemoraginių reiškinių. Atliekant tyrimą CASTLE, cilostazolo atšakoje nustatytas kraujavimo reiškinių rodiklis buvo mažesnis, nei placebo atšakoje, o tuo pačiu metu vartojant aspiriną, kraujavimo dažnis cilostazolu gydytų pacientų pogrupyje nepadidėjo. Tačiau tuo pačiu metu vartojant aspiriną ir klopidogrelį, kraujavimo rizika cilostazolo grupėje buvo didesnė, nei tarp placebo vartojusių pacientų. Atsižvelgdamas į tai, CHMP laikėsi nuomonės, kad pacientų, kurie tuo pačiu metu gydomi dar dviem ar daugiau trombocitų veikimą arba kraujo krešėjimą slopinančių vaistų (pvz., aspirinu (acetilsalicilo rūgštimi), klopidogreliu, heparinu, varfarinu, acenokumaroliu, dabigatranu, rivaroksabanu ar apiksabanu), negalima gydyti preparatais, kurių sudėtyje yra cilostazolo.

Cilostazolą daugiausia metabolizuoja fermentai CYP3A4 ir CYP2C19, o jo pagrindiniai aktyvūs metabolitai yra du: OPC-13015 (dehidrocilostazolis, 3–7 kartus stipresnis už cilostazolą) ir OPC-13213 (transhidroksicilostazolis, 2–5 kartus silpnesnis už cilostazolą). Atsižvelgdamas į tai, kad tuo pačiu metu pavartojus CYP3A4 ir CYP2C19 inhibitorių (pvz., eritromicino, ketokonazolo ir omeprazolo), cilostazolo ekspozicija padidėtų, CHMP laikėsi nuomonės, kad yra didelė cilostazolo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali padidinti su cilostazolu susijusią riziką, galimybė, todėl nusprendė, kad reikėtų sugriežtinti preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyriaus formuluotę. CHMP taip pat rekomendavo tuo pačiu metu vartojant tokius vaistus, sumažinti cilostazolo dozę iki 50 mg du kartus per parą. Atlikus klinikinius tyrimus, įrodyta, kad tokia sumažinta dozė yra kliniškai veiksminga pacientams, kurie vartoja CYP3A4 ar CYP2C19 inhibitorius.

Bendroji išvada

Cilostazolas siejamas su nedideliu, bet statistiškai reikšmingu PŠ sergančių pacientų nueinamo atstumo pailgėjimu (lyginant su placebo); šis poveikis taip pat įrodytas atliktais pacientų gyvenimo kokybės vertinimais. Dėl saugumo: iš klinikinių tyrimų duomenų matyti, kad dažniausiai užregistruojami šie nepageidaujami reiškiniai: galvos skausmas, viduriavimas, galvos svaigimas, palpitacijos, periferinė edema ir tachikardija; šie reiškiniai išvardyti preparato informaciniuose dokumentuose. Tačiau, atsižvelgiant į farmakologinį cilostazolo poveikį, galima teigti, kad kai kuriems pacientams šis vaistas gali sukelti rimtesnių širdies ritmo sutrikimų. Be to, atsižvelgiant į slopinamąjį cilostazolo poveikį trombocitams, manoma, kad vartojant šį vaistą, gali padidėti kraujavimo rizika. Tačiau kiekybiškai įvertinti šios rizikos priežastingumą ir mastą sunku, nes atliekant klinikinius tyrimus, aiškių tokią riziką patvirtinančių rodiklių nenustatyta, be to, turimus duomenis iškraipo šių pacientų vartojami gretutiniai vaistai. Nerimą keliančius klausimus, susijusius su cilostazolo sąveika su kitais vaistais (visų pirma CYP3A4 ir CYP2C19 inhibitoriais) ir padidėjusios nepageidaujamo poveikio rizikos galimybe gydant pacientus, kurie tuo pačiu metu vartoja šiuos fermentus slopinančius vaistus, komitetas rekomendavo spręsti sumažinant jiems skiriamą cilostazolo dozę iki 50 mg du kartus per parą.

Atsižvelgdamas į nedidelę cilostazolo naudą ir esamus nerimą dėl saugumo keliančius klausimus, komitetas laikosi nuomonės, jog cilostazolo vartojimą reikėtų apriboti, jį leidžiant vartoti tik tiems

pacientams, kuriems gydymas šiuo vaistu būtų naudingiausias, t. y. pacientams, kuriems gyvenimo būdo pokyčiai (rūkymo atsisakymas ir dalyvavimas mankštos programose) bei kitos atitinkamos intervencijos priemonės davė nepakankamai naudos. Gydymo cilostazolu tinkamumą reikėtų atidžiai apsvastyti, atsižvelgiant į kitus galimus gydymo būdus, kaip antai revaskuliarizaciją.

2013 m. vasario mėn. CHMP prašymu buvo sušauktas ekspertų *ad hoc* patariamiosios grupės posėdis. Visų pirma ekspertų paprašyta aptarti šiuo metu patvirtintą standartinį požiūrį į klinikinę periferinių arterijų okliuzinės ligos (PAOL) gydymo praktiką, cilostazolu gydomų pacientų charakteristikas ir cilostazolo naudos klinikinę svarbą. Ekspertai laikėsi nuomonės, jog cilostazolas yra naudingas judėjimą varžančių PŠ sergantiems ir dalyvauti mankštos programose negalintiems pacientams tuo, kad jis gali padėti tokiems pacientams įveikti „pirmąjį barjerą“, kuris suteiktų galimybę toliau mankštomis ilginti nueinamo atstumo ilgį. Ekspertai pripažino, kad cilostazolo preparatų nauda yra nedidelė, bet kliniškai reikšminga ir kad jos pakanka tam, kad kai kurie pacientai vėl galėtų tapti nepriklausomais ir pradėtų dalyvauti reabilitacijos programoje. Visi sutiko, kad praėjus 3 gydymo mėnesiams reikėtų peržiūrėti paciento atsaką į gydymą ir tęsti gydymą tik jei jis palankus. Ekspertai pripažino, kad kai kuriems pacientams dažniausiai pasireiškė ne itin reikšmingi nepageidaujami reiškiniai, tačiau nė vienas ekspertas svarbesnių šalutinių reiškinų nenustatė. Ekspertų grupė atkreipė dėmesį į spontaninius pranešimus apie hemoragijos atvejus, užregistruotus cilostazolą vartojant kartu su vienu ar dviem trombocitus slopinančiais vaistais, tačiau nesant įrodymų iš leidiniuose paskelbtų placebo kontroliuojamų tyrimų, jų nuogastavimai nepasitvirtino. Nepaisant to, ekspertai pripažino, kad vartojant tris vaistus (cilostazolą ir du trombocitus slopinančius vaistus), pacientams kyla kraujavimo rizika, ir kad gydymo tokiu trijų vaistų deriniu reikėtų vengti. Ekspertai sutiko, kad tyrimas CASTLE turi tam tikrų apribojimų (įskaitant ankstyvą tyrimo nutraukimą ir didelį iš tyrimo iškritusių tiriamųjų skaičių, tyrimo populiacijos apribojimą tam tikromis pacientų grupėmis, prie didelės rizikos grupės priskirtų pacientų neįtraukimą į tyrimą ir praėjus 6 mėnesiams gydytojų atliktą pacientų patikrinimą), tačiau sutarė, kad atliekant tokį ilgą IV fazės tyrimą, dalies šių trūkumų buvo galima tikėtis. Pripažinta, kad nepageidaujamų reiškinų užregistruota mažiau, nei tikėtasi. Ekspertų nuomone, į tyrime dalyvavusių pacientų populiaciją buvo pakankamai tikroviška ir būtų sunku įrodyti, kad tyrimas nėra įtikinamas; ekspertai sutarė, jog nustatyta nuosekli tendencija patvirtina, kad pagal pagrindinius ŠKS veiklos vertinimo kritinius atskaitos taškus cilostazolas yra toks pat saugus, kaip placebo. Nors tai buvo *post hoc* duomenų analizė, laikytasi nuomonės, jog įrodytas, gydymo grupėje nustatytas, statistiškai reikšmingai mažesnis šiuo metu patvirtintų, atliekant naujų vaistų tyrimus vertinamų svarbių nepageidaujamų širdies reiškinų (angl. *major adverse cardiac events*, MACE) (mirties dėl ŠKS sutrikimų, nemirtino MI ir insulto) rodiklis yra tvirta garantija, kad šis vaistas yra saugus širdies ir kraujagyslių sistemai. Ekspertų grupė laikėsi nuomonės, kad praktiškai būtų galima atmesti prie didelės ŠKS sutrikimų rizikos grupės priskiriamus pacientus ir kad tokiu atveju taip pat būtų apribota vaistų sąveikos su trombocitus slopinančiais vaistais rizika (kadangi dauguma šių grupių pacientų vartoja dvejus trombocitus slopinančius vaistus). Ekspertų grupė palankiai įvertino rinkodaros leidimo turėtojų pasiūlymą rekomenduoti kai kuriems pacientų pogrupiams sumažinti vaisto dozę iki 50 mg du kartus per parą. Apskritai ekspertų grupė laikėsi nuomonės, kad nedidelei judėjimą varžančiu PŠ sergančių pacientų, kuriems iškilusi nedidelė gretutinių ŠKS ligų rizika ir kurie negali dalyvauti pirminėje fizinėje reabilitacijoje arba kuriems gydymas revaskuliarizacija netinka, grupei šis vaistas gali būti naudingas.

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis apie cilostazolo saugumą ir veiksmingumą, taip pat *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio išvadas, CHMP sutarė dėl kelių priemonių, įskaitant indikacijos apribojimą („cilostazolas skiriamas kaip antraeilis vaistas pacientams, kuriems pakeitus gyvenimo būdą (pvz., metus rūkyti ir pradėjus dalyvauti [specialistų stebimose] mankštos programose) ir įgyvendinus kitas atitinkamas intervencines priemones, nepavyko pakankamai palengvinti protarpinio šlubumo simptomų“) ir tris naujas kontraindikacijas (pacientai, kuriems anksčiau diagnozuota sunkios formos tachiaritmija; pacientai, kurie tuo pačiu metu gydomi dar dviem ar daugiau trombocitus arba kraujo krešėjimą slopinančiais vaistais; ir pacientai, kuriems diagnozuota nestabili krūtinės angina, kurie per pastaruosius 6 mėnesius patyrė MI arba kuriems per tą laiką buvo atlikta koronarinė intervencija).

Šiuo metu atidžiau įvertinti gydymo cilostazolu rezultatus rekomenduojama praėjus ne 6, o 3 gydymo mėnesiams, kad esant nepakankamam gydymo poveikiui, jį būtų galima nutraukti. Be to, gydymą cilostazolu gali pradėti tik PŠ gydymo patirties turintis gydytojas, išsamiai įvertinęs gydymo cilostazolu tinkamumą ir kitus galimus gydymo būdus, kaip antai revaskuliarizaciją.

Siekiant sumažinti su vaistų metabolizmu susijusios sąveikos riziką, į preparato charakteristikų santrauką įtraukti atitinkami įspėjimai, o pacientams, vartojantiems vaistus, kurie slopina CYP3A4 ar 2C19, šiuo metu rekomenduojama cilostazolo dozę sumažinti iki 50 mg du kartus per parą.

Reikėtų sugriežtinti farmakologinio budrumo priemonės: periodiškai atnaujinami saugumo protokolai turėtų būti pateikiami kas 6 mėnesius kartu su saugumo pranešimais apie ŠKS nepageidaujamus reiškinius, nepageidaujamus hemoraginius reiškinius ir vaisto vartojimą ne pagal patvirtintas indikacijas.

Siekdamas užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai būtų informuoti apie tinkamą šio preparato vartojimo indikaciją, rinkodaros leidimo turėtojas įgyvendino šias priemones: „Otsuka Europe“ interneto svetainėje paskelbė pranešimą gydytojams, taip pat tose šalyse, kuriose prekiaujama cilostazolu, rengia kvalifikacijos kėlimo kursus medicininės informacijos platinimo specialistams ir pardavimo specialistams. CHMP patvirtino pranešimą, t. y. tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kad galėtų kuo greičiau išplatinti informaciją apie šios peržiūros rezultatus.

Siekdamas įvertinti pirmiau minėtų priemonių veiksmingumą, CHMP sutarė dėl dviejų vaisto vartojimo tyrimų. Atliekant pirmąjį vaisto vartojimo tyrimą, bus surinkti gydymo pradžios duomenys siekiant nustatyti naujų cilostazolo vartotojų charakteristikas, cilostazolo vartojimo trukmę ir gydymo šiuo vaistu nutraukimo ypatumus. Šiuo tyrimu taip pat bus siekiama kiekybiškai įvertinti vaisto vartojimą ne pagal patvirtintas indikacijas, nustatyti dozavimo ypatumus ir cilostazolą išrašančių gydytojų medicininę specializaciją. Antrojo vaisto vartojimo tyrimo tikslas bus įvertinti pasiūlytų preparato charakteristikų santraukos pakeitimų, šviečiamųjų iniciatyvų ir kitų įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą siekiant sumažinti cilostazolo vartojimo ne pagal patvirtintas indikacijas mastą ir užtikrinti, kad vaistus išrašantys gydytojai laikytųsi preparato charakteristikų santraukoje pateiktų nurodymų, lyginant su gydymo pradžios duomenimis. CHMP pritarė tyrimų protokolui.

Be to, rinkodaros leidimo turėtojas sutiko atlikti mechanistinį tyrimą ir išsamiau ištirti kartu su aspirinu ar klopidogreliu vartojamo cilostazolo poveikį trombocitų agregacijai ir jo pasekmes kraujavimo trukmei. Parengus galutinę tyrimo ataskaitą, bus įvertinta, kiek kraujavimo trukmė, pacientus gydant cilostazolu, viršijo protokole iš anksto nustatytą kraujavimo trukmės intervalą, ir bus pasiūlytos atitinkamos rizikos mažinimo priemonės.

Naudos ir rizikos pusiausvyra

Komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis pagal indikaciją „protarpiniu šlubumu (PS) sergančių pacientų, kurie nejaučia skausmo ramybės būsenoje ir kuriems nenumatyta periferinių audinių nekrozės (periferinių arterijų ligos II stadija pagal *Fontaine* klasifikaciją) požymių, gydymas siekiant pailginti didžiausią ir be skausmo jų nueinamus atstumus vartojamų cilostazolo preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus įgyvendinti suderinti apribojimai ir rizikos mažinimo priemonės, į informacinius dokumentus bus įtrauktas įspėjimas ir padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių susitarta.

Pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra cilostazolo;
- komitetas peržiūrėjo visus rinkodaros leidimo turėtojų raštu ir žodžiu pateiktus duomenis ir *ad hoc* ekspertų patariamąsios grupės posėdžio rezultatus;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis apie nepageidaujamąs reakcijas į vaistą ir klinikinių tyrimų duomenis, susijusius su cilostazolu, visų pirma ŠKS reiškinius ir kraujavimą sukėlusias reakcijas. Nors klinikinių tyrimų duomenys nepatvirtino abejonių dėl vaisto saugumo, kurių iškilo gavus spontanių pranešimų apie nepageidaujamąs reakcijas į vaistus, CHMP priėjo prie išvados, kad kraujavimo rizikos ir kai kurių ŠKS reiškinių, įskaitant tachiaritmijas, galimybės negalima atmesti gydant rizikos grupei priskiriamus pacientus. CHMP taip pat padarė išvadą, kad kraujavimo rizika yra didesnė, kai cilostazolu gydomi tuo pačiu metu dar du ar daugiau trombocitus arba kraujo

krešėjimą slopinančius vaistus vartojantys pacientai. Komitetas laikosi nuomonės, kad atsižvelgiant į cilostazolo metabolizmą, šis vaistas gali sąveikauti su kitais vaistais, dėl to gali padidėti su juo susijusi rizika;

- atsižvelgdamas į pirmiau minėtus nerimą dėl saugumo keliančius klausimus, komitetas nustatė kelias rizikos mažinimo priemones, įskaitant preparato charakteristikų santraukos pakeitimus, kuriais siekiama sugriežtinti preparato informacinių dokumentų formuluotę siekiant sumažinti hemoraginių reiškinių, širdies reiškinių ir galimos vaistų tarpusavio sąveikos riziką (kontraindikaciją, susijusią su pacientais, kurie priskiriami prie rizikos grupės; rekomendaciją dėl dozės koregavimo; griežtesnę įspėjimo, kuriuo siekiama užtikrinti gydymo cilostazolu tinkamumą, formuluotę). CHMP taip pat sutiko, kad reikia įgyvendinti priemones, kurios užtikrintų, kad sveikatos priežiūros specialistai būtų informuojami apie šio vaisto vartojimo sąlygas. Galiausiai komitetas pritarė vaisto vartojimo tyrimams, kuriuos atliekant numatoma nustatyti naujų cilostazolo vartotojų charakteristikas, cilostazolo vartojimo trukmę ir gydymo šiuo vaistu nutraukimo ypatumus, ir taip įvertinti gyvendintų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą.
- komitetas laikosi nuomonės, kad nors cilostazolo nauda protarpiniu šlubumo sergantiems pacientams yra nedidelė, lyginant su placebo nustatytas statistiškai reikšmingas nueinamo atstumo pailgėjimas;
- komiteto nuomone, kai kuriems pacientams gydymo cilostazolu nauda gali būti kliniškai reikšminga; tačiau atsižvelgdamas į esamus nerimą dėl saugumo keliančius klausimus, komitetas nusprendė, kad būtų tikslinga apriboti cilostazolo vartojimą, leidžiant jį vartoti tik tiems pacientams, kuriems pakeitus gyvenimo būdą ligos simptomai nepalengvėjo, ir rekomenduoti gydymą tęsti tik tiems pacientams, kuriems per pirmus 3 mėnesius pasireiškė reikšmingas atsakas į gydymą;
- dėl šių priežasčių komitetas priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra cilostazolo, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas tik jei jie skiriami kaip antraeiliai vaistai pacientams, kuriems pakeitus gyvenimo būdą ir įgyvendinus kitas atitinkamas intervencines priemones, nepavyko pakankamai palengvinti protarpinio šlubumo simptomų, ir tik įgyvendinus nustatytas rizikos mažinimo priemones, įskaitant preparato informacinių dokumentų pakeitimus;

todėl CHMP rekomendavo keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra cilostazolo, rinkodaros leidimų sąlygas, vadovaujantis III priede išdėstytais preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimais ir nustačius IV priede nurodytas sąlygas.