



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. gada 24. jūnijs
EZA/423411/2013

Eiropas Zāļu aģentūra iesaka ierobežot cilostazola saturošu zāļu lietošanu

Eiropas Zāļu aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) 2013. gada 22. martā ieteica ierobežot cilostazolu saturošu zāļu lietošanu mijklibošanas, t. i., stāvokļa, kurā nepietiekama asins piegāde kāju muskuļiem rada sāpes un ietekmē spēju staigāt, ārstēšanai, nosakot jaunus pasākumus, lai noteiktu pacientu kopumu, kuriem būtu klīniskais ieguvums un tajā pašā laikā samazināti nozīmīgākie riski.

Ieteikumi tika izvirzīti pēc pašreizējo pierādījumu pārskatīšanas, kas norādīja, ka šo zāļu nelielie ieguvumi, piemēram, spēja pagarināt pacientu noietā attāluma garumu, atsvēr risku, jo īpaši nevēlamo blakusparādību risku uz sirdi vai nopietnām asiņošanām tikai ierobežotā pacientu apakšgrupā.

Cilostazolu saturošās zāles ir pieejamas ES ar nosaukumiem *Pletal* un *Ekistol*.

Komiteja ieteica, ka cilostazols ir jālieto tikai pacientiem, kuriem simptomi nav uzlabojušies, neraugoties uz iepriekšējā dzīvesveida izmaiņām, piemēram, fiziskiem vingrinājumiem, veselīgu uzturu un smēķēšanas pārtraukšanu. Turklāt cilostazolu saturošās zāles nedrīkst lietot pacienti, kuri pārcietuši smagu tahiaritmiju (ātru, patoloģisku sirds ritmu) vai nesenu nestabilās stenokardijas lēkmi, miokarda infarktu vai šuntēšanas operāciju, vai arī kuri lieto divus vai vairāk antiagregantu vai antikoagulantu preparātus, piemēram, aspirīnu un klopīdogrelu.

Ārstiem jāpārbauda viņu pacienti nākamās vizītes laikā un jānovērtē ārstēšanas ar cilostazolu turpmākā piemērotība.

Sīkāk aprakstīti ieteikumi pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem ir pieejami turpmāk.

Spānijas Zāļu un medicīnas produktu aģentūra (*AEMPS*) aicināja *CHMP* veikt šo zāļu pārskatīšanu pēc vairāku ziņojumu saņemšanas par aizdomām par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, jo īpaši par ietekmi uz sirdi, kā arī par smagām asiņošanām.

Pirms ieteikumu izstrādes *CHMP* pārbaudīja uzņēmumu, kas tirgo šīs zāles, piedāvātos pieejamo klīnisko pētījumu datus par šo zāļu ieguvumiem un riskiem, kā arī zinātniskās literatūras datus, ziņojumus par iespējamām nevēlamām blakusparādībām, pēcreģistrācijas pētījumus un eksperimentālos pētījumus. Turpmāk tekstā ir pieejama plašāka informācija par šiem pētījumiem un *CHMP* secinājumiem.

CHMP ieteikums tika nosūtīts Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja un 2013. gada 24. jūnijā pieņēma visā Eiropas Savienībā (ES) juridiski saistošu lēmumu.



Informācija pacientiem

- Cilostazolu izmanto, lai ārstētu mijklibošanu jeb stāvokli, kad asins plūsmas traucējumu kāju artērijās dēļ iešana kļūst sāpīga un ierobežota. Cilostazolu saturošās zāles ir pieejamas ES ar nosaukumiem *Pletal* un *Ekistol*.
- Aģentūra ir ieteikusi dažus ierobežojumus cilostazola lietošanā. Ja Jūs lietojat cilostazolu saturošas zāles, Jums jāveic plānveida ārsta apmeklējums, lai pārskatītu ārstēšanu.
- Ārsts Jums ieteiks, vai Jums jāturpina lietot cilostazols vai jāpārtrauc cilostazola lietošana, vai jāmaina deva, kuru lietojat. Katram pacientam ieteikumi atšķirsies atkarībā no tādiem faktoriem kā dzīvesveida ieradumi, kas varētu uzlabot Jūsu stāvokli, vai Jūsu iešanas simptomi ir uzlabojušies kopš cilostazola lietošanas sākuma, vai Jums pēdējā laikā ir bijušas sirdsdarbības problēmas un kuras citas zāles Jūs lietojat.
- Ja Jums ir jautājumi, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

Veselības aprūpes speciālistiem jāseko šādiem ieteikumiem:

- cilostazolu mijklibošanas ārstēšanā jālieto tikai, ja dzīvesveida izmaiņas (ieskaitot smēķēšanas pārtraukšanu un fiziskās slodzes programmas) un citi atbilstošie līdzekļi vieni paši nav devuši pietiekamu ieguvumu;
- ārstēšana jāuzsāk tikai ārstam, kuram ir pieredze mijklibošanas ārstēšanā, un tā ir jāpārskata pēc trīs mēnešiem. Ārstēšana ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem nav novērojams klīniski nozīmīgs ieguvums;
- cilostazolu nedrīkst parakstīt pacientiem ar nestabilu stenokardiju vai pacientiem, kuri pēdējo sešu mēnešu laikā pārcietuši miokarda infarktu vai perkutānu koronāro intervenci (PKI), kā arī pacientiem, kuriem anamnēzē ir smaga tahiaritmija;
- cilostazolu nedrīkst parakstīt arī pacientiem, kuri vienlaikus saņem gan aspirīnu, gan klopidoģrelu vai papildus kādu citu divu vai vairāku antiagregantu vai antikoagulantu kombināciju;
- zāļu parakstītājiem jāpārzina risks iespējamām zāļu mijiedarbībām ar cilostazolu; tā deva ir jāsamazina arī tiem pacientiem, kuri lieto spēcīgus *CYP3A4* vai *CYP2C19* inhibitorus;
- citiem veselības aprūpes speciālistiem, ja nepieciešams, jānosūta pacients pie ārsta, kurš izrakstīs šīs zāles.

Pilnu informāciju par izmaiņām pacientiem un ārstiem skatīt cilnē "All documents".

Vairāk informācijas par novērtējumu:

Aģentūras ieteikumi ir balstīti uz Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*CHMP*) pārskatīšanas ziņojumu, kurā pētīti pieejamie dati par cilostazola ieguvumiem un riskiem.

- Ir parādīts, ka cilostazols mēreni palielina noieto attālumu, salīdzinot ar placebo; no deviņiem efektivitātes pētījumiem, kuros bija iesaistīti 3122 pacienti, atlasītu atsevišķu pacientu datu metaanalīze uzrādīja vidējo procentuālo pieaugumu no bāzes līnijas cilostazolam par 59,4 %, salīdzinot ar 24,3 % placebo gadījumā. Tas atbilda absolūtajam noietā attāluma pieaugumam par attiecīgi 87,4 m un 43,7 m (no apmēram 133 m bāzes līnijas). *CHMP* secināja, ka ieguvumu

lielums bija klīniski nozīmīgs pacientu apakšgrupā un ka atbildes reakciju var adekvāti novērtēt pēc trīs mēnešu ārstēšanas.

- Dati par drošumu no gandrīz 14 000 ziņojumiem par iespējamām nevēlamām zāļu blakusparādībām (saistībā ar zāļu iedarbību uz vairāk nekā sešiem miljoniem pacientu gada laikā visa pasaulē) un 4000 gadījumiem no beziejaucšanās pētījumiem apstiprināja klīniskajos pētījumos noteikto cilostazola zināmo nevēlamo blakusparādību profilu. Asiņošanas gadījumi tika minēti apmēram 8 % spontāno ziņojumu. Visbiežākās sirds un asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības bija sirdsklauves un tahikardija (katra apmēram 5 % spontāno ziņojumu)
- Cilostazola ilgtermiņa kardiovaskulārais drošums tika pārbaudīts pēcreģistrācijas CASTLE nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā¹, kurā bija iesaistīti 1439 pacienti, kas saņēma 100 mg cilostazola divreiz dienā (samazinot līdz 50 mg divreiz dienā, ja bija nepieciešams) vai placebo. Pētījums, kura galvenais kritērijs bija mirstība jebkāda cēloņa dēļ, tika pārtraukts agrīni (pēc aptuveni trim gadiem) augstā atbirtuma dēļ abās grupās (397 no 721 cilostazola pacientiem un 391 no 718 pacientiem, kuri lietoja placebo) un daudz zemāka mirstības indeksa dēļ, nekā varēja sagaidīt. Cilostazola grupā bija 49 nāves gadījumi, no kuriem 12 bija saistīti ar sirdsdarbības traucējumiem, un 52 nāves gadījumi placebo grupā (13 saistībā ar sirdsdarbību). Analizējot sirds sasilšanu kopējos kritērijus (koronāros un cerebrovaskulāro notikumus) un mirstību, 135 gadījumi bija cilostazola grupā un 153 — placebo grupā. Kaut arī pētījuma norises gaita un agrīna pārtraukšana ļauj izdarīt secinājumus tikai ierobežotā veidā, šie rezultāti atkārtoti apliecina cilostazola kardiovaskulāro drošumu.
- Pieejamo datu analīze norāda uz paaugstinātu asiņošanas risku, ja cilostazols tiek parakstīts pacientiem, kuri vienlaikus lieto arī aspirīnu un klopidogrelu. Tomēr pierādījumi liecina, ka cilostazols atsevišķi vai kombinācijā ar citu vienu antiagregantu nepaaugstina asiņošanas risku.

Nobeigumā CHMP secināja, ka, kaut arī caurmērā cilostazola iedarbība ir mērena, ir neliela pacientu grupa, kuriem tas ir klīniski nozīmīgs, vismaz palīdzot viņiem uzsākt fiziskās slodzes programmas. Kaut arī iespējamo nevēlamo zāļu blakusparādību ziņojumi ir radījuši bažas par drošumu, tie nav apstiprināti ar klīnisko pētījumu datiem (ieskaitot CASTLE pētījumu), un klīniskajā praksē joprojām pastāv iespēja izslēgt augsta riska pacientus. Tāpēc CHMP ieteica vairākus pasākumus, ar kuriem vajadzētu panākt, ka ar cilostazolu tiek ārstēti pacienti, kuriem tas varētu dot ieguvumu un kuriem nevēlamo blakusparādību risks ir zems.

Atsauces

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.

Vairāk par zālēm

Cilostazols ir zāles, ko izmanto, lai uzlabotu noietā attāluma garumu pacientiem, kuri cieš no mijklibošanas perifēro artēriju obstruktīvās slimības (kāju artēriju sašaurināšanās un nosprostošanās, radot samazinātu asins plūsmu) dēļ.

Cilostazolu saturošās zāles kopš 2000. gada ES ir apstiprinātas nacionālās procedūras ietvaros un ir pieejamas Apvienotajā Karalistē, Francijā, Itālijā, Spānijā, Vācijā un Zviedrijā ar oriģinālnosaukumu *Pletal* un *Ekistol*.

Cilostazols darbojas, bloķējot enzīmu ar nosaukumu 3. tipa fosfodiesterāze, kas atrodas artēriju sienā un ir iesaistīts dažādos procesos, kuri ietekmē asins cirkulāciju, ieskaitot trombocītu agregāciju (salipšanu) un artēriju sašaurināšanos. Enzīma bloķēšana samazina šīs darbības un uzlabo asins plūsmu, ļaujot pacientiem pāriet tālāk bez izteiktajām sāpēm.

Vairāk par procedūru

Cilostazola pārskatīšanas procedūra tika ierosināta pēc Spānijas pieprasījuma saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu.

Spānijas Zāļu un medicīnas preču aģentūra (*AEMPS*) lūdza *CHMP* veikt pilnu novērtējumu par cilostazola ieguvumu un riska attiecību, kā arī sniegt atzinumu, vai cilostazolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības visā ES ir jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

Spānijas aģentūra izvirzīja šo prasību pēc ziņojumu saņemšanas par nopietniem nevēlamo blakusparādību gadījumiem, ieskaitot letālus miokarda infarktus, stenokardiju un aritmijas (neregulārs sirds ritms), kā arī nopietnus asiņošanas gadījumus, tajā skaitā asinsizplūdumus smadzenēs. Daudzi pacienti, kuriem tika parakstītas šīs zāles, bija daudz vecāki un vienlaikus lietoja vairāk zāļu nekā tie, uz kuriem zāļu iedarbība sākotnēji pirms reģistrācijas tika pārbaudīta, kas var izskaidrot nevēlamo blakusparādību riska pieaugumu. Bija pierādījumi, ka daudziem no šiem pacientiem bija jāpārtrauc šo zāļu lietošana. Turklāt ārstēšanas ieguvums bija mērens.

CHMP atzinums tika nosūtīts Eiropas Komisijai, kura 2013. gada 24. jūnijā sniedza gala slēdzienu, apstiprinot atzinumu.