

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Cilostazolu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Cilostazols ir dihidrohinolinona atvasinājums, kas pieder pie antitrombotisko līdzekļu farmakoterapeitiskās grupas. Šī grupa ietver trombocītu agregācijas inhibitorus, izņemot heparīnu. Cilostazols ir dihidrohinolinona atvasinājums, kas inhibē cikliskā adenozinā monofosfāta (cAMF) fosfodiesterāzi, nomācot cAMF sadalīšanos un tādējādi paaugstinot cAMF līmeni trombocītos un asinsvados. Tas izraisa trombocītu aktivācijas un agregācijas inhibīciju un novērš protrombotisko iekaisuma un vazomotoru vielu izdalīšanos. Cilostazola asinsvadus paplašinošo ietekmi var mediēt arī cAMF līmeņa paaugstināšanās. Tas inhibē arī asinsvadu gludo muskuļu šūnu proliferāciju, kā arī pazemina triglicerīdu un paaugstina ABL holesterīna līmeni.

Eiropā cilostazolu saturošām zālēm apstiprinātā terapeitiskā indikācija ir maksimālā un bez sāpēm noietā attāluma palielināšanās pacientiem ar mijklibošanu, kuriem nav sāpes miera stāvoklī un kuriem nav pierādījumu par perifēro audu nekrozi (perifēro artēriju slimība (PAS), II stadija pēc *Fontaine* klasifikācijas).

Šo pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar 31. pantu uzsāka Spānija pēc tam, kad bija pārskatīti drošuma ziņojumi, kas saņemti saistībā ar cilostazolu pirmajos 18 zāļu tirdzniecības mēnešos Spānijā (cilostazolu Spānijā reģistrēja 2008. gadā). Spānijas kompetentās iestādes galvenās bažas bija saistītas ar ziņojumiem par kardiovaskulārām reakcijām (to vidū par letāliem miokarda infarkta, stenokardijas un aritmiju gadījumiem) un hemorāģiskām reakcijām, kā arī zāļu mijiedarbību. Vienā Spānijas reģionā veiktā zāļu patēriņa pētījumā konstatēja, ka pacienti, kuri lietoja cilostazolu, bija vecāki un vienlaikus lietoja vairāk zāļu nekā klīniskos pētījumos iekļautie pacienti. Tādēļ Spānija nosūtīja cilostazola lietu *CHMP/EMA*, lūdzot sniegt atzinumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu par to, vai cilostazolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

Klīniskā efektivitāte

Cilostazola efektivitāti vērtēja 14 klīniskos pētījumos, kuros piedalījās vairāk nekā 4000 pacientu ar mijklibošanu. To vidū bija astoņi dubultmaskēti kontrolēti 3. fāzes pētījumi, divos no tiem cilostazola efektivitāti salīdzināja ar aktīva salīdzināmā līdzekļa (pentoksifilīna) un placebo efektivitāti 24 nedēļu laikā. Veica arī 4. fāzes dubultmaskētu placebo kontrolētu efektivitātes pētījumu (*PACE* pētījumu), kā aktīvu salīdzināmo līdzekli izmantojot pentoksifilīnu. Nejausināja kopumā 3122 pacientus, un viņi saņēma vismaz vienu pētniecisko zāļu devu deviņos efektivitātes pētījumos. Primārais mērķa kritērijs deviņos efektivitātes pētījumos (ko dēvē par vidēja termiņa pētījumiem) bija maksimālais noietais attālums (absolūtais klibošanas attālums – AKA), ko mēra, veicot slodzes celiņa testu. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija bez sāpēm noietais attālums (sākotnējais klibošanas attālums – SKA), ko mēra uz slodzes celiņa, un dzīves kvalitātes novērtējumi.

Primārā, protokolos definētā analīze pierādīja statistiski nozīmīgi garāku noieto attālumu pacientiem, kuri saņem 100 mg cilostazola divreiz dienā, salīdzinot ar placebo. Konkrētie aprēķini visos deviņos pētījumos bija par labu 100 mg cilostazola divreiz dienā, salīdzinot ar placebo, un analīze pierādīja statistisku cilostazola pārākumu, salīdzinot ar placebo, sešos no deviņiem pētījumiem.

Šo pētījumu apvienotā meta-analīze, izmantojot ģeometrisku vidējo rādītāju attiecību LOG (AKA pēdējā apmeklējumā/AKA pētījuma sākumā) cilostazolam salīdzinājumā ar placebo, pierādīja ārstēšanas ietekmi 1,15 (95 % TI: 1,11–1,19) AKA gadījumā.

Visos efektivitātes pētījumos cilostazolam konstatēja lielāku procentuālo AKA uzlabojumu salīdzinājumā ar placebo, un tas bija statistiski nozīmīgs sešos no deviņiem pētījumiem. Uzlabojums atsevišķos pētījumos bija diapazonā no +28 % līdz +100 % cilostazolam un no –10 % līdz +42 % placebo. Noietā attāluma pieaugums, salīdzinot ar noieto attālumu pētījuma sākumā, veicot ārstēšanu ar cilostazolu, bija par 35 % lielāks, nekā lietojot placebo. Sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti atbilda AKA rezultātiem.

Cilostazola ietekme uz absolūto noieto attālumu uz slodzes celiņa, izsakot to kā noietā attāluma absolūto pieaugumu, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija no +23 m līdz +109 m, salīdzinot ar diapazonu no –2 m līdz +65 m, lietojot placebo. Koriģētās vidējās atšķirības (KVA) meta-analīze deviņos pētījumos arī liecināja par vienādu cilostazola efektivitāti šajos pētījumos. KVA liecina par vidējo noietā attāluma uzlabojumu, salīdzinot ar pētījuma sākumu, par 87,4 m, lietojot 100 mg cilostazola divreiz dienā, un par 43,7 m, lietojot placebo ($p < 0,0001$), vidējais sākotnējais noietais attālums bija aptuveni 133 m (uzlabojums par 66 %, lietojot cilostazolu). *CHMP* ņēma vērā, ka

noietā attāluma pieaugums uz gludas virsmas varētu būt lielāks nekā uz ieslīpa slodzes celiņa noteiktais pieaugums.

Veicot novērtējumu, pārbaudīja datus, kas saistīti ar dzīves kvalitātes novērtējumiem, un to pacientu analīzes, kuriem novēroja terapeitisku efektu, jo šie dati sniedz informāciju par ārstēšanas efekta klīnisko nozīmību, ko apgrūtina fakts, ka pacientiem var būt atšķirīgs ieguvuma līmenis atkarībā no mijklibošanas simptomu smaguma. Pacientu ziņoto rezultātu apvienotas meta-analīzes, ņemot datus no īsās veselības anketas (SF-36) un staigāšanas traucējumu anketas (W/Q), parādīja nozīmīgu cilostazola ietekmi salīdzinājumā ar placebo uz fiziskām funkcijām un SF-36 fiziskās komponentes vērtējumu, kā arī nozīmīgu uzlabojumu W/Q ātruma un attāluma sadaļā. Lielāka daļa ar cilostazolu ārstēto "pētījuma beidzēju" bija klasificēti kā "pacienti ar terapeitisku efektu" nekā tie pacienti, kuri saņēma placebo (39,6 % salīdzinājumā ar 26,3 %). "Pacientus ar terapeitisko efektu" definēja kā pacientus, kuru noietais attālums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija uzlabojies par 50 % vai vairāk.

Tādēļ CHMP uzskatīja, ka cilostazolam piemīt, kaut mērena, bet statistiski nozīmīga ietekme uz noietajiem attālumiem pacientiem ar mijklibošanu un ka daži pacienti var gūt klīniski nozīmīgu ieguvumu.

Klīniskais drošums

Šīs pārskatīšanas procedūras laikā ņēma vērā cilostazola drošuma datus, kas pieejami no efektivitātes pētījumiem (vidēja termiņa pētījumiem), ilgtermiņa drošuma pētījuma CASTLE un insulta profilakses pētījumiem, kā arī no spontāniem avotiem un beziejaucšanās pētījumiem saņemtiem gadījumu ziņojumiem.

Klīniskos pētījumos nozīmīgas bažas par drošumu nekonstatēja. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes, caureja, patoloģiski izkārnījumi, reibonis, sirdsklauves un tahikardija, kas jau ir minētas zāļu aprakstā. Klīniskos pētījumos, to vidū arī CASTLE pētījumā informāciju par palielinātu mirstību nekonstatēja.

CASTLE pētījuma primārais mērķis bija novērtēt cilostazola ietekmi ilgtermiņā uz jebkāda cēloņa izraisītu mirstību. CASTLE pētījumā piedalījās pacienti, kurus ārstēja līdz trīs gadiem ilgi. Pētījumu pārtrauca priekšlaikus, jo traucējumu biežums bija mazāks, nekā gaidīts, un izstāšanās biežums lielāks, nekā gaidīts. Mirstības riska attiecība (cilostazols salīdzinājumā ar placebo) bija 0,94, 95 % TI [0,63-1,39].

Klīnisko pētījumu rezultāti neliecināja par nopietniem sirdsdarbības ritma traucējumiem, bet no spontāniem avotiem/beziejaucšanās pētījumiem saņēma informāciju par nelielu skaitu nopietnu traucējumu (kambaru tahikardija, QT pagarināšanās elektrokardiogrammā (tostarp arī *Torsade de Pointes*)) un uzskatīja, ka daži no tiem atbilst cilostazola hronotropiskajam efektam. CHMP uzskatīja, ka, pamatojoties uz šiem ziņojumiem, cēloni ir grūti novērtēt, īpaši ņemot vērā jaucējfaktoru līmeni saistībā ar fona traucējumiem šiem pacientiem. Tomēr ņēma vērā, ka cilostazols kā fosfodiesterāzes enzīma (FDE-3) inhibitors rada bažas par iespējamu drošuma apdraudējumu saistībā ar sirds aritmijām, kuras var izraisīt sirdsdarbības ātruma palielināšanās miera stāvoklī (pierādīts, ka cilostazols palielina sirdsdarbības ātrumu par ~5,1 un ~7,4 sitieniem minūtē, lietojot apstiprinātās devas). Sirdsklauves un tahikardija klīniskos pētījumos bija labi dokumentētas. ņemot to vērā, CHMP uzskatīja, ka cilostazolam vajadzētu būt kontraindicētam pacientiem, kam anamnēzē ir smaga tahiaritmija, un ka zāļu aprakstā jāiekļauj papildu brīdinājumi.

Vidēja termiņa efektivitātes klīniskos pētījumos ar lielāku sastopamību cilostazola grupā nekā placebo grupā konstatēja arī citas interesējošās nevēlamās blakusparādības, piemēram, miokarda išēmiju (miokarda infarktu, stenokardiju, koronāro artēriju slimību), sastrēguma sirds mazspēju un hipotensiju. Taču šīs neatbilstības ietvēra nelielu skaitu komplikāciju. ņēma vērā, ka CASTLE pētījumā bija nedaudz vairāk sirds mazspējas (cilostazols: 2,9 %, salīdzinot ar placebo: 2,4 %) un hipotensijas gadījumu (cilostazols: 0,7 %, salīdzinot ar placebo: 0,1 %). Tādēļ CHMP uzskatīja, ka cilostazolam vajadzētu būt kontraindicētam pacientiem ar nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu pēdējo sešu mēnešu laikā vai tiem, kuriem bijusi koronāra iejaukšanās pēdējo sešu mēnešu laikā, un ka zāļu aprakstā jāiekļauj papildu brīdinājums.

Arī cilostazola antiagregantā iedarbība radīja bažas par hemorāģiskiem traucējumiem. CASTLE pētījumā cilostazola grupā ar asiņošanu saistītus traucējumus novēroja retāk nekā placebo grupā un aspirīna vienlaicīga lietošana nepalielināja asiņošanas biežumu ar cilostazolu ārstēto pacientu apakšgrupā. Tomēr aspirīna un klopidoģrela vienlaicīga lietošana palielināja asiņošanas risku cilostazola grupā, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem. ņemot to vērā, CHMP uzskatīja, ka

pacientus, kurus vienlaikus ārstē ar diviem vai vairākiem papildu antiagregantiem vai antikoagulantiem (piemēram, aspirīnu (acetilsalicilskābi), klopīdogrelu, heparīnu, varfarīnu, acenokumarolu, dabigatrānu, rivaroksabānu vai apiksabānu), nedrīkst ārstēt ar cilostazolu saturošām zālēm.

Cilostazolu metabolizē galvenokārt CYP3A4 un CYP2C19, un tam ir divi galvenie aktīvie metabolīti, OPC-13015 (dehidrocilostazols, 3-7 reizes spēcīgāks nekā cilostazols) un OPC-13213 (*trans*-hidroksicilostazols, 2-5 reizes vājāks nekā cilostazols). Ņemot vērā cilostazola iedarbības pastiprināšanos, ko izraisa vienlaicīga CYP3A4 un CYP2C19 inhibitoru (piemēram, eritromicīna, ketokonazola un omeprazola) lietošana, CHMP uzskatīja, ka ir liela mijiedarbības iespējamība ar citām zālēm, kas varētu palielināt ar cilostazolu saistīto risku un tādēļ zāļu apraksta 4. punkta 5. apakšpunktā iekļautajam tekstam jābūt stingrākam. CHMP arī ieteica samazināt cilostazola devu līdz 50 mg divreiz dienā, lietojot vienlaikus ar šādām zālēm. Pierādīts, ka šī samazinātā deva ir klīniski efektīva klīniskos pētījumos pacientiem, kuri lieto CYP3A4 vai CYP2C19 inhibitorus.

Vispārējs secinājums

Pacientiem ar mijklibošanu cilostazols ir saistīts ar mērenu, bet statistiski nozīmīgu noietā attāluma palielināšanos, salīdzinot ar placebo, un tas ir arī pierādīts, izmantojot dzīves kvalitātes mērījumus. Attiecībā uz drošumu klīnisko pētījumu dati liecināja, ka visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, caureja, reibonis, sirdsklauves, perifēra tūska un tahikardija, un šīs nevēlamās blakusparādības bija minētas zāļu aprakstā. Tomēr cilostazola farmakoloģiskā ietekme liecina, ka tas dažiem pacientiem var izraisīt nopietnākas sirds aritmijas. Turklāt, ņemot vērā cilostazola antiagreganta iedarbību, paredzams, ka tas palielinās asiņošanas risku. Tomēr šī riska cēloni un apjomu ir grūti kvantitatīvi novērtēt, ņemot vērā, ka klīniskos pētījumos nav iegūta skaidra informācija, kā arī jaucējfaktoru līmeni, ko rada citas šo pacientu vienlaikus lietotās zāles. Bažas par mijiedarbību ar citām zālēm (jo īpaši CYP3A4 un CYP2C19 inhibitoriem) un iespējami palielinātu nevēlamo blakusparādību risku novērsa, iesakot samazināt devu līdz 50 mg divreiz dienā pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas nomāc šos enzīmus.

Ņemot vērā cilostazola mērenos ieguvumus un bažas par drošumu, Komiteja uzskata, ka cilostazolu drīkst lietot vienīgi tiem pacientiem, kuri gūtu vislielāko ieguvumu no ārstēšanas, t. i., pacientiem, kuriem dzīvesveida pārmaiņas (smēķēšanas atmešana un fiziskās slodzes programmas) un citas piemērotas iejaukšanās nav sniegušas pietiekamu ieguvumu. Ārstēšanas ar cilostazolu piemērotība ir rūpīgi jāizvērtē, ņemot vērā arī citas ārstēšanas iespējas, piemēram, revaskularizāciju.

Pēc CHMP pieprasījuma 2013. gada februārī notika *ad-hoc* ekspertu konsultatīvās grupas sanāksme. Ekspertiem vispirms lūdza apspriest pašreizējo standarta pieeju perifēro artēriju okluzīvas slimības (PAOS) klīniskai ārstēšanai, ar cilostazolu ārstēto pacientu raksturojumu un cilostazola sniegto ieguvumu klīnisko nozīmību. Eksperti uzskatīja, ka cilostazolam ir labvēlīga ietekme uz pacientiem ar ierobežojošu mijklibošanu, kuri nevar izpildīt fiziskās slodzes programmu, lai šie pacienti pārvarētu pirmo šķērslī, kas viņiem ļautu turpināt palielināt noieto attālumu, palielinot fizisko slodzi. Eksperti atzina, ka cilostazolu saturošo zāļu sniegtais ieguvums ir neliels, bet klīniski nozīmīgs un pietiekams, lai atjaunotu dažu pacientu neatkarību un ļautu viņiem uzsākt rehabilitācijas programmu. Visi eksperti uzskatīja, ka pēc trīs mēnešiem ir jāpārskata pacienta ārstēšanas terapeitiskais efekts un ārstēšanu drīkst turpināt tikai pozitīva efekta gadījumā. Eksperti atzina, ka dažiem pacientiem bieži ir novērotas nelielas nevēlamas blakusparādības, bet neviens no ekspertiem nebija reģistrējis būtiskas nevēlamas blakusparādības. Ekspertu grupa ņēma vērā spontānos ziņojumus par asiņošanu, lietojot kopā ar vienu vai diviem antiagregantiem, bet viņus pārliecināja pierādījumu trūkums publicētos placebo kontrolētos pētījumos. Tomēr viņi atzina, ka trīskāršas terapijas gadījumā pastāv asiņošanas risks un ka no trīskāršas terapijas ir jāizvairās (cilostazols kopā ar diviem antiagregantiem). Eksperti piekrita, ka CASTLE pētījumam ir bijuši daži ierobežojumi (to vidū arī agrīna pārtraukšana un liels izstāšanās gadījumu biežums, pētījums veikts noteiktām pacientu grupām, izslēgti augsta riska grupas pacienti un ārsti pacientu stāvokli izvērtējuši pēc sešiem mēnešiem), bet ka daži no tiem bija paredzami, veicot tik ilgstošu 4. fāzes pētījumu. Eksperti atzina, ka ir ziņu par nevēlamām blakusparādībām ir mazāk nekā gaidīts. Eksperti uzskatīja, ka iekļautie pacienti pamatoti atspoguļoja situāciju reālajā dzīvē. Bija grūti pamatot, kādēļ pētījums nav pārliecinošs, un eksperti piekrita, ka konstantā tendence, ka cilostazols ir tikpat drošs kā placebo, ir pārliecinoši pierādīta attiecībā uz būtiskiem kardiovaskulāriem mērķa kritērijiem. Neraugoties uz *post-hoc* analīzi, pierādījums, ka pašlaik pieņemto kardiovaskulāro (MACE) komplikāciju (kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un insults) jaunu zāļu pētījumos ārstēšanas grupā bija statistiski nozīmīgi mazāk, bija spēcīgs arguments, kas apliecina kardiovaskulāro drošumu. Grupa uzskatīja, ka praksē ir iespējams izslēgt augsta kardiovaskulārā riska pacientus un ka tas arī ierobežotu zāļu mijiedarbības risku ar antiagregantiem (jo lielākā daļa pacientu šajās grupās saņemtu divkārtu antiagregantu terapiju). Grupa atzinīgi vērtēja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu samazināt devu līdz 50 mg

divreiz dienā dažās pacientu apakšgrupās. Kopumā grupa uzskatīja, ka nelielai pacientu grupai ar zemu kardiovaskulāro blakusslimību risku un ierobežojošu mijklibošanu, kuri nevar veikt sākotnējo fiziskās slodzes rehabilitāciju vai kuri nav piemēroti revaskularizācijas veikšanai, šīs zāles var būt nozīmīgas.

Ņemot vērā visus pieejamos datus par cilostazola drošumu un efektivitāti, kā arī *ad-hoc* ekspertu grupas sanāksmē izdarītos secinājumus, CHMP piekrita vairākiem pasākumiem, kas ietver indikācijas ierobežošanu "lietošanai par otrās izvēles zālēm pacientiem, kuriem dzīvesveida pārmaiņas (to vidū smēķēšanas atmešana un [uzraudzītas] fiziskās slodzes programmas) un citas piemērotas iejaukšanās nav pietiekami uzlabojušas mijklibošanas simptomus" un trīs jaunu kontraindikāciju ieviešanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir smaga tahiaritmija, pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar diviem vai vairāk papildu antiagregantiem/antikoagulantiem, un pacientiem ar nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu pēdējo sešu mēnešu laikā, vai arī koronāru iejaukšanos pēdējo sešu mēnešu laikā.

Tagad ir ieteikts ārstēšanas rezultātu rūpīgāk uzraudzīt pēc trīs, nevis sešiem mēnešiem, pārtraucot cilostazola lietošanu gadījumos, kad ārstēšanas efektu uzskata par nepietiekamu. Tāpat cilostazola lietošanu drīkst sākt tikai ārsti, kuriem ir pieredze mijklibošanas ārstēšanā, pēc tam, kad rūpīgi izvērtēta ārstēšanas ar cilostazolu piemērotība un citas ārstēšanas iespējas, piemēram, revaskularizācija.

Lai mazinātu zāļu metabolisma mijiedarbības risku, zāļu aprakstā ir iekļauti brīdinājumi un tagad ieteikts devu līdz 50 mg divreiz dienā samazināt pacientiem, kuri lieto CYP3A4 vai 2C19 inhibējošas zāles.

Farmakovigilances pasākumi jāpastiprina, iesniedzot PADZ (Periodiski atjaunināmu ziņojumu par zāļu drošumu) reizi sešos mēnešos, iekļaujot tajā drošuma ziņojumus par nevēlamām kardiovaskulārām blakusparādībām, nevēlamām hemorāģiskām blakusparādībām un lietošanu neregistrētām indikācijām.

Lai nodrošinātu veselības aprūpes speciālistu informētību par pareizu zāļu lietošanas indikāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks ir ieviesis šādus pasākumus: proaktīva sazināšanās ar ārstiem *Otsuka Europa* tīmekļa vietnē, medicīniskās informācijas un tirdzniecības pārstāvju komandu atkārtota apmācība valstīs, kurās tirgo cilostazolu. CHMP apstiprināja saziņas formu, t. i., nepastarpinātu saziņu ar veselības aprūpes speciālistiem, lai paziņotu par šīs pārskatīšanas procedūras iznākumu.

Lai novērtētu iepriekš minēto pasākumu efektivitāti, CHMP piekrita diviem zāļu izmantošanas pētījumiem (ZIP). Pirmajā zāļu izmantošanas pētījumā ir paredzēts iegūt pamatdatus, lai raksturotu jaunos cilostazola lietotājus un cilostazola lietošanas ilgumu, kā arī lietošanas pārtraukšanas veidu. Pētījuma mērķis būs arī kvantitatīvi novērtēt lietošanu neregistrētām indikācijām, raksturot dozēšanas veidu un atklāt cilostazolu parakstošo ārstu medicīniskās specialitātes. Otrā zāļu izmantošanas pētījuma mērķis būs novērtēt ierosināto zāļu apraksta izmaiņu, izglītojošo iniciatīvu un citu īstenoto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, vērtējot, kā samazinās lietošana neregistrētām indikācijām un kā zāļu parakstītāji ievēro zāļu aprakstā sniegtos norādījumus, salīdzinot ar sākotnējiem datiem. CHMP ir apstiprinājusi pētījumu protokolus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita veikt mehānistisku pētījumu, lai iegūtu plašāku informāciju par cilostazola ietekmi uz trombocītu agregāciju, lietojot to kopā ar aspirīnu vai klopīdogrelu, kā arī to radīto ietekmi uz asins tecēšanas laiku. Tiks vērtētas asins tecēšanas laika pārmaiņas, ārstējot ar cilostazolu ārpus iepriekš noteikta diapazona, kas definēts protokolā, un, kad būs pieejams galīgais pētījuma ziņojums, tiks ierosināti piemēroti riska mazināšanas pasākumi.

Ieguvumu un riska attiecība

Komiteja secināja, ka cilostazolu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība maksimālā noietā attāluma un maksimālā bez sāpēm noietā attāluma uzlabošanai pacientiem ar mijklibošanu, kuriem nav sāpes miera stāvoklī un kuriem nav pierādījumu par perifēro audu nekrozi (perifēro artēriju slimības II stadija pēc *Fontaine* klasifikācijas), normālos lietošanas apstākļos aizvien ir pozitīva, ja tiek ievēroti ierobežojumi, brīdinājumi, zāļu aprakstā veiktās izmaiņas un apstiprinātie riska mazināšanas pasākumi.

Reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā

- Komiteja ir ņēmusi vērā procedūru, kas atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam ir veikta cilostazolu saturošām zālēm;
- Komiteja ir pārskatījusi visus reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā un mutisko paskaidrojumu laikā iesniegtos minētos datus, kā arī *ad-hoc* ekspertu konsultatīvās grupas sanāksmes iznākumu;
- Komiteja ir pārskatījusi visus ar cilostazolu saistītos datus par nevēlamām zāļu blakusparādībām un klīnisko pētījumu datus jo īpaši par kardiovaskulāriem traucējumiem un ar asiņošanu saistītām reakcijām. Lai gan klīnisko pētījumu dati neapliecināja bažas par drošumu, kas radušās, saņemot spontānus ziņojumus par zāļu nevēlamām blakusparādībām, CHMP secināja, ka riskam pakļautiem pacientiem nevar izslēgt asiņošanas un dažu kardiovaskulāru traucējumu, to vidū arī tahiaritmiju risku. CHMP arī secināja, ka asiņošanas risks lielāks ir bijis pacientiem, kuri vienlaicīgi ārstēti ar diviem vai vairākiem papildu antiagregantiem vai antikoagulantiem. Komiteja uzskata, ka, ņemot vērā cilostazola metabolismu, ir iespējama mijiedarbība, kas var palielināt ar cilostazolu saistīto risku;
- Ņemot vērā iepriekš minētās bažas par drošumu, Komiteja piekrita vairākiem riska mazināšanas pasākumiem, to vidū izmaiņām zāļu aprakstā, pastiprinot tajā iekļauto formulējumu, lai mazinātu hemorāģisku traucējumu, sirdsdarbības traucējumu vai iespējamās zāļu mijiedarbības radīto risku (kontrindikācijas riskam pakļautiem pacientiem, ieteikums pielāgot devu, brīdinājuma pastiprināšana, lai nodrošinātu ārstēšanas ar cilostazolu piemērotību). CHMP arī piekrita īstenot pasākumus, lai nodrošinātu veselības aprūpes speciālistu informētību par zāļu lietošanas nosacījumiem. Komiteja piekrita arī zāļu izmantošanas pētījumiem, lai raksturotu jaunus cilostazola lietotājus un cilostazola lietošanas ilgumu, kā arī lietošanas pārtraukšanas veidu, un tādējādi novērtētu īstenoto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti;
- Komiteja uzskata, ka cilostazola sniegtais ieguvums ir mērens, bet ir pierādīts statistiski nozīmīgs noietā attāluma pieaugums pacientiem ar mijklibošanu salīdzinājumā ar placebo;
- Komiteja uzskata, ka daži pacienti var gūt klīniski nozīmīgu ieguvumu no ārstēšanas ar cilostazolu. Tomēr, ņemot vērā bažas par drošumu, Komiteja uzskatīja, ka šo zāļu lietošanu vajadzētu ierobežot, ka tās ir jālieto pacientiem, kuriem pārmaiņas dzīvesveidā nav radījušās komplikācijas un ka ārstēšanu vajadzētu turpināt tikai tiem pacientiem, kuriem konstatēti nozīmīgi rezultāti pirmo trīs mēnešu laikā;
- tādēļ Komiteja secināja, ka cilostazolu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos ir pozitīva, tikai lietojot to kā otrās izvēles zāles pacientiem, kuriem dzīvesveida pārmaiņas un citas piemērotas iejaukšanās nav pietiekami mazinājušas mijklibošanas simptomus, un ievērojot apstiprinātos riska mazināšanas pasākumus, to vidū arī izmaiņas zāļu aprakstā.

Tādēļ CHMP ieteica veikt I pielikumā minēto cilostazolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas saskaņā ar grozījumiem zāļu aprakstos, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijās, kas izklāstīti III pielikumā, un nosacījumiem, kas izklāstīti IV pielikumā.