



Ebaluazio txosten osoa:

www.osanet.euskadi.net/cevime/eu


Printzipio aktiboa:

ZILOSTAZOLA

Arrisku gehiegi hain eraginkortasun eskaserako

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

▲ EKISTOL® (Lacer, S.A.)

▲ PLETAL® (Otsuka Pharmaceutical, S.A.)

100 mg 56 konprimitu (34,97 €)

Medikamentua emateko baldintzak: Errezeta medikoarekin

Ebaluazio data: 2009ko azaroa

Merkaturatze data: 2009ko apirila

Baimentzeko prozedura: Elkarren onarpena

Kalifikazioa:

**EZ DAKAR HOBKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Medikamentu berriak ez dakar abantailarik, baimendua izan den indikaziorako lehendik erabilgarri dauden beste medikamentu batzuekin alderatuta.

Zilostazola fosfodiesterasa III entzimaren inhibitzaile itzulgarria da, jarduera antiagregantea eta hodi-zabaltzailea du, eta atsedeen-egoeran egonda minik gabeko eta ehunen nekrosi periferikoaren arrastorik izan gabeko (gaixotasun arterial periferikoaren Fontaineren sailkapenean II. estadioa) klaukiazio intermitentea duten pazienteek oinez egindako gehieneko distantzia eta minik izan gabe egin dezaketen distantzia hobetzeko indikatua da.

Klaukiazio intermitentearen sintomak tratatzeko aukerako konparatzailetzat hartu ahal izateko adina ebidentzia zientifiko duen farmakorik ez dago. Zilostazola pentoxifilinarekin konparatu da eta ez du frogatu hura baino eraginkorragoa denik oinez egindako gehieneko distantzian. Ez da konparatu nifedrofuriloarekin, ezta buflomediloarekin ere.

Hona hemen kontrako efektu ohikoenak: buruko mina, beherakoa eta eginkariak arintzea; eta maila kardiobaskularrari dagokionez, bertigoa, edema, palpitazioak, takikardia eta arritmia.

Bestalde, zilostazolaren ezaugarri farmakozinetikoak kontuan izanik, interakzio ugari eragin ditzake.

Hortaz, zilostazola ezin da hobekuntzat hartu klaukiazio intermitentearen sintomen tratamenduan.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Kalifikatzeko aukerak:

Ona da egoera konkretuetarako: ★

Hobekuntza terapeutiko handia: ★★★

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik: ●

Hobekuntza terapeutiko apala: ★★

Ezin da baloetsi: informazio urriegia ??

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jai, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu gutzientz eskumen dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko eta Nafarroako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetako gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

INDIKAZIO ONARTUA¹

Atsedeen-egoeran egonda minik gabeko eta ehunen nekrosi periferikoaren arrastorik izan gabeko (gaixotasun arterial periferikoaren Fontaineren sailkapenean II. estadia) kludikazio intermitentea duten pazienteek oinez egindako gehieneko distantzia eta minik izan gabe egin dezaketan distantzia hobetzen du.

Kontraindikaturak dago honako kasu hauetan: giltzurrun-gutxiegitasun larria; gibelego gutxiegitasun moderatu edo larria; bihotzeko gutxiegitasun kongestiboa; haurdunaldia; odoljarioak izateko joera duten pazienteak (ulizera peptiko aktiboak, garuneko odoljarioa, erretinopatia diabetiko proliferatiboa, gaizki kontrolatutako hipertentsio arteriala); takikardia bentrrikularren, bentrrikulu-fibrilazioaren edo ektopia bentrrikular multifokalaren aurrekariak dituzten pazienteak; QTc bitartea luzatuta duten pazienteak.

EKINTZA MEKANISMOA¹

Zilostazola fosfodiesterasa III entzimaren inhibitzaile itzulgarria da, eta jar-duera antiagregantea eta hodi-zabaltzailea du.

POSOLOGIA ETA ADMINISTRATZEKO ERA¹

Ahotik hartzen da. Gomendatutako dosia: 100 mg/12 ordu. Ez da otorduekin batera hartu behar: gosaldu edo afaldu baino 30 min lehenago edo 2 ordu geroago hartu behar da.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻⁹

Zilostazola (50 edo 100 mg/12 ordu) kludikazio intermitentearen tratamenduan ebaluatzen duten iraupen laburreko (12-24 aste) sei saiakuntza argitaratu dira: bost saiakuntzatan plazeboarekin konparatu da²⁻⁶ eta, seigarrenean, konparatzaile aktibo moduan pentoxifilina (400 mg/8 ordu)⁷ erabili da. Saiakuntza horietan, eraginkortasunaren aldagai nagusia oinez egindako gehieneko distantzia da. Saiakuntza gehienetan alde batera utzi dira antiagreganteak hartzen dituzten pazienteak, eta hori ez dator bat farmakoaren xede-paziente diren profilararekin.

Zilostazolak (100 mg/12 ordu) nabarmen handitu zuen oinez egindako gehieneko distantzia, balio basalari dagokionez; plazeboarekin konparatuta, batez beste 50 m gehiago. Eta mina agertu bitartean oinez egindako distantziari dagokionez, 31 m gehiago (zazpi saiakuntza klinikoko metaanalis⁸ baten emaitzak, 1.500 pazienteetik gora barnean hartuta).

Zilostazola (100 mg/12 ordu) eta pentoxifilinarekin (400 mg/8 ordu) edo plazeboarekin konparatu zuen saiakuntzan⁷ 698 paziente baliatu ziren, eta zilostazolaz tratatutako kasuan oinez egindako gehieneko distantzia hobekuntza esanguratsua gertatu zen, pentoxifilinarekin eta plazeboarekin alderatuta.

Baimena lortzeko ebaluazio-txostenean⁹ beste bi saiakuntza ere txertatu ditugu, baina ez dira argitaratu; horietako bat 785 patienterekin egin zen, eta zilostazola pentoxifilinarekin konparatu zuen; bestea 370 patienterekin egin zen eta zilostazola plazeboarekin konparatu zuen, baina pentoxifilinarekin hirugarren adar bat ere bazuen. Estatistikoki, ez zilostazola, ez pentoxifilina ez ziren plazeboa baino eraginkorragoak izan oinez egindako gehieneko distantziari dagokionez.

Azken hiru saiakuntzetako datuekin, ezin da ondorioztatu zilostazola pentoxifilina baino eraginkorragoa denik.

SEGURTASUNA

Baimendu osteko CASTLE¹⁰ azterlanean -FDAk eskatu zuen, zilostazolak, plazeboarekin konparatuta, epe luzera dituen efektuak zehazteko, hil-kortasunari eta segurtasunari dagokionez; tratamenduaren iraupenaren mediana 18 hilabete izan zen, eta bi taldetan heriotza kopurua antzekoa izan zen, baita kontrako efektu hemorragikoen maiztasuna ere. Tratamenduari utzitakoetan tasa % 60 izan zen, datuen interpretazioa mugatuz.

Kontrako erreakzioak¹

- *Oso maiz* (\geq % 10): buruko mina, beherakoa eta eginkariak arintzea.
- *Maiz* (\geq % 1 eta < % 10): ekimosisia, edema (periferikoa, aurpegian), bertigoia, palpazioa, takikardia, bularraldeko angina, arritmia, estrasistolak bentrrikularrak, erinitis, faringitis, zorabioa eta goragaleak, dispepsia, flatulenzia, abdomeneko mina, erupzioa, azkura, bularraldeko mina, astenia.

Pentoxifilinarekin konparatuta^{7,9}, zilostazolaren taldean eragin handiena izan zuten kontrako efektuak honako hauek dira: buruko mina, beherakoa eta eginkariak arintzea, eta palpazioak.

Oharrak eta arretazko neurriak¹

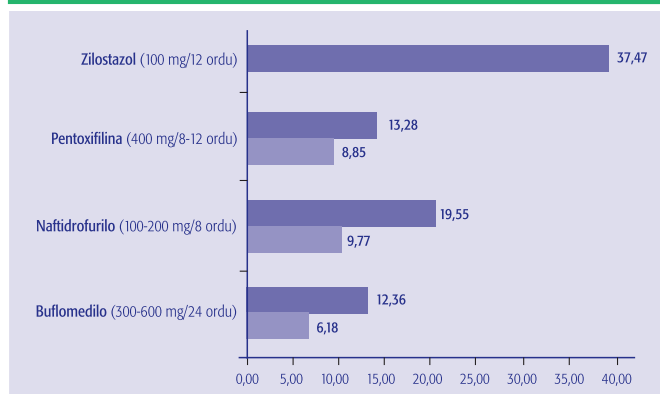
- Oharrarazi patienteei odoljarioak edo hematoma agertuz gero jakinarazi egin behar dutela.
- Odoljarioak izateko arriskua areagotzeko aukera ebakuntza kirurgiko batekin loturik (ebakuntza txikiak ere barne hartuta). Zilostazolarekiko tratamendua eten ebakuntza baino 5 egun lehenago.
- Egin odoleko kontakteta oso bat odolean diskrasia edo infekzioa izateko susmoa sortuz gero.
- Arreta handiz administratu zilostazola farmako hipotentsoreekin batera, efektu hipotentsibo gehigarria izan baitezake takikardia erreflexu batekin.
- Kontuz ibili ektopia bentrrikular edo aurikularra eta aurikula-fibrilazioa edo fluttera duten pazienteekin.

- Zilostazolak zorabioa eragin dezake; kontuz ibili makinak gidatu edo erabiltzeko garaian.

Interakzioak¹

- *Klopidogrela*: odoljario-denborari aldian-aldian erreparatzea gomendatzen da.
- *Ahotik hartzeko antikoagulatzaileak (warfarina)*: kontu handiz ibili odoljarioak izateko aukera murriztearen.
- *P-450 zitokromoaren entzimen inhibitzaileak*: CYP3A4 (zenbait makrolido, antifungiko azolikoak, proteasa-inhibitzaileak, diltiazema) edo CYP2C19 (protoi-ponparen inhibitzaileak) inhibitzen duten farmakoek zilostazolaren kontrako efektuak areagotu ditzakete. Aztertu zilostazolaren dosia 50 mg-ra murrizteko aukera.
- *P-450 zitokromoaren entzimen substratoak*: kontu handiz ibili margen terapeutiko txikia duten CYP3A4 substratuekin (zisaprida, pimozida, eratorri ergotikoak) batera eta simbastatinarekin batera administratzeko garaian.
- *P-450 zitokromoaren entzimen inductoreak*: monitorizatu plaketaren efektu antiagregantea. CYP1A2aren inductorea izaki, tabakoa erretzeko % 18 murriztu zituen zilostazolaren kontzentrazio plasmaticoak.

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) / HILABETE



TERAPEUTIKAN DAGOKION LEKUA

Kludikazio intermitentearen tratamenduan, gertaera kardiobaskularrak saihesteko, hainbat prebentzioko neurri uztartzen dira (adibidez, arrisku-faktoreak aldatzea, tabakismoa, bereziki), ariketa fisikoko programak, tratamendu antiagregantea eta kludikazioaren sintomen tratamendua^{8,11}. Frogatua dago ariketa fisiko gainbegiratu programak direla tratamendurik onena, arrisku kardiobaskularra murriztu eta sintomak hobetzen dituztelako^{11,12}.

Kludikazio intermitentearen sintomak tratatzeko erabiltzen diren farmakoak dira pentoxifilina, naftidrofuriloa eta buflomediloa, baina horien onura mugatua da. Pentoxifilinarekin egindako saiakuntzen bi metaanalisetan oinez egindako bidea zertxobait hobetu zen, baina beste zenbait azterlanetan ez da inolako onurarik atzeman plazeboarekin alderatuta; hortaz, eta datuak mugatuak direla kontuan izanik, kludikazio intermitentearen kasuan erabiltzeko gomendio-maila txikia da^{11,12}. Naftidrofuriloari dagokionez, minik gabe oinez egindako bidean hobekuntza nabarmena lortu zen (baina ez gehieneko distantzian), baita bizi-kalitatean ere^{8,12}. Buflomediloaren kasuan, oso proba gutxi daude eskuragarri: bi saiakuntzetan emaitza zertxobait positiboak lortu ziren; baina argitalpenaren azterketa-joeraren eraginpean daude, izan ere, jakin badakigu argitaratu gabeko gutxienez beste lau azterlan ere badirela eta ez direla erabakigarriak. Buflomediloaren onura txikia da kaltegabetsunari eta tarte terapeutiko txikiari dagokionez¹³.

Zilostazolak frogatu du kludikazio intermitentea duten patienteen kasuan oinez egindako gehieneko distantzia hobetu duela, baita minik gabe oinez egindako distantzia ere, plazeboaren aldean. Baina ez dakigu zilostazolak zer efektu duen erikortasun eta hilkortasun kardiobaskularren murrizketan. Zilostazola pentoxifilinarekin baino ez da konparatu, eta ez du frogatu hura baino eraginkorragoa denik.

Zilostazolaren segurtasun-profila ez da beste farmakoena baino hobea. Hona hemen kontrako efektu ohikoenak: buruko mina, beherakoa eta eginkariak arintzea; eta maila kardiobaskularrari dagokionez, bertigoia, edema, palpazioak, takikardia eta arritmia. Interakzioen potentzial handia duenez, gaixotasun arterial periferikoa duten patienteen kasuan kontuan hartzekoa izan daiteke, medikamentu asko batera hartzen baitituzte eta beste antiagregante batzuk ere har ditzakete (azido azetilsalzililiko edo klopidogrela), patologia honen ohiko tratamendua dira-eta.

Laburbilduz, zilostazola kludikazio intermitentearen sintomak tratatzeko dagoen medikamentu mordoari gehitzen zaio, eta ez ditu hobetzen beste farmakoekin lortzen diren emaitza mugatuak.

Erreferentzia bibliografiko guztiak erabilgarri daude ZILOSTAZOLAREN EBALUAZIO TXOSTENEAN, webgune honetan: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/eu>