

Приложение II

**Научни заключения и основания за изменение на условията на
разрешенията за употреба**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за лекарствените продукти, съдържащи цилостазол (вж. Приложение I)

Цилостазол представлява дихидрохинолиноново производно, спадащо към фармакотерапевтичната група на антитромботичните средства, инхибиращи агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин. Той инхибира фосфодиестеразата на цикличния аденозин монофосфат (цАМФ), като потиска разграждането му и така повишава нивата му в тромбоцитите и кръвоносните съдове. Това води до инхибиране на активирането и агрегацията на тромбоцитите и предотвратява освобождаването на протромботични възпалителни и вазоактивни вещества. Съдоразширяващият ефект от цилостазол може също да се осъществи чрез повишаване на цАМФ. Той инхибира и пролиферацията на гладкомускулните клетки в кръвоносните съдове, понижава триглицеридите и повишава HDL-холестерола.

Терапевтичното показание, одобрено за лекарствените продукти, съдържащи цилостазол, в Европа, е подобряване на максималното и безболезнено извървяното разстояние при пациенти с интермитентно накуцване (ИН), които не изпитват болка в покой и при които няма данни за некроза на периферните тъкани (периферно артериално заболяване (ПАЗ), стадий II по Fontaine).

Сезирането по член 31 е предприето от Испания след преглед на доклади за безопасността, получени във връзка с цилостазол по време на първите 18 месеца след пускането му на пазара в страната (разрешен е за употреба в Испания през 2008 г.). Основните опасения на испанските органи са свързани със съобщения за сърдечносъдови реакции (включително случаи с летален изход поради инфаркт на миокарда (ИМ), стенокардия и аритмии) и хеморагични реакции, както и лекарствени взаимодействия. Извършено е проучване за лекарствена изпользаемост в един испански регион, при което се наблюдава, че пациентите, приемащи цилостазол, са по-възрастни и употребяват едновременно повече лекарства, отколкото тези в клиничните изпитвания. Затова Испания сезира CHMP/EMA във връзка с цилостазол с искане за издаване на становище по член 31 от Директива 2001/83/ЕО относно това дали разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи цилостазол, трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или отнети.

Клинична ефикасност

Ефикасността на цилостазол е оценена при 14 клинични изпитвания, в които са участвали повече от 4000 пациенти с интермитентно накуцване (ИН). Те включват осем двойно-слепи, контролирани фаза III изпитвания, две от които сравняват ефикасността на цилостазол с активно сравнително лекарство (пентоксифилин) и плацебо в продължение на 24 седмици. Извършено е и двойно-сляпо, плацебо-контролирано фаза IV проучване (ПК проучване), с пентоксифилин като активно сравнително лекарство. Общо 3122 пациенти са рандомизирани и са получили поне една доза от изпитвания продукт при 9-те изпитвания за ефикасност. Първичната крайна точка в тези девет изпитвания (наричани средносрочни) е максималното извървяно разстояние (абсолютно клаудикационно разстояние – АКР), измерено чрез тест на пътека. Второстепенните крайни точки за ефикасност включват безболезнено извървяното разстояние (първоначално клаудикационно разстояние – ПКР), измерено чрез тест на пътека, и оценка на качеството на живот.

Първичният анализ, предварително посочен в протоколите, показва статистически значимо по-дълго извървяно разстояние при пациентите, приемащи цилостазол 100 mg два пъти дневно, спрямо тези, приемащи плацебо. Точковите оценки при всичките девет изпитвания са в полза на цилостазол 100 mg два пъти дневно спрямо плацебо, а анализът показва статистически по-високата му ефикасност спрямо плацебо в шест от деветте изпитвания.

Сборният метаанализ на тези изпитвания посредством средното геометрично за LOG (АКР на последно посещение/изходно АКР) за цилостазол спрямо плацебо показва лечебен ефект от 1,15 (95% CI (доверителен интервал): 1,11–1,19) за АКР.

При всички изпитвания за ефикасност цилостазол показва по-висок процент на подобрение на АКР спрямо плацебо, като това е статистически значимо в шест от деветте изпитвания. Спектърът на подобрение при отделните изпитвания варира между +28% до +100% за цилостазол и -10% до +42% за плацебо. Повишението спрямо изходното извървяно разстояние при лечението с цилостазол е с 35% повече в сравнение с плацебо. Резултатите за второстепенните крайни точки за ефикасност съответстват на тези за АКР.

Ефектът от цилостазол върху абсолютното извървяно разстояние на пътека, изразено като абсолютно увеличение спрямо изходното извървяно разстояние, варира от +23 m до +109 m спрямо -2 m до +65 m при плацебо. Метаанализът на среднопретеглената разлика (СПР) в деветте изпитвания също показва сходна ефикасност на цилостазол. СПР изчислява средното подобрение спрямо изходното извървяно разстояние от 87,4 m за цилостазол 100 mg два пъти дневно и 43,7 m за плацебо ($p < 0,0001$) при средно изходно извървяно разстояние от около 133 m (66% подобрение при цилостазол). CHMP отбелязва, че повишението в извървяното разстояние по равна повърхност вероятно е по-голямо от това върху пътека с наклон.

Данните относно оценките на качеството на живот и анализите на „повлияните“ от лечението са взети предвид при оценяването, тъй като дават известна представа за клиничното значение на ефекта от лечението, което се усложнява от факта, че пациентите вероятно имат различни степени на полза в зависимост от тежестта на симптомите на интермитентното накуцване (ИН). Сборните метаанализи на съобщените от пациентите резултати от съкратената здравна анкета SF-36 и Въпросника относно нарушеното придвижване (Walking Impairment Questionnaire (WIQ)) показват статистически значим ефект от цилостазол спрямо плацебо при физическите функции и оценката по физическия компонент на SF-36, както и значителни подобрения в оценките от WIQ за скорост и разстояние. По-голямата част от „завършилите“ изпитването, които са приемали цилостазол, са класифицирани като „повлияни“ от лечението спрямо тези, които са приемали плацебо (39,6% спрямо 26,3%). За „повлияни“ от лечението се приемат тези пациенти, чието извървяно разстояние се е подобрило с 50% или повече спрямо изходното.

Затова CHMP е на мнение, че цилостазол има статистически значим, макар и умерен ефект върху извървяното разстояние при пациенти с ИН и че някои пациенти може да имат полза до клинично значима степен.

Клинична безопасност

При този обзор са разгледани данни относно безопасността на цилостазол, налични от изпитванията за ефикасност (средносрочни изпитвания), дългосрочното изпитване за безопасност CASTLE и проучванията за предотвратяване на инсулт, както и съобщени случаи от спонтанни източници и неинтервенционни проучвания.

При клиничните изпитвания няма установени сериозни опасения относно безопасността. Най-често срещаните нежелани събития включват главоболие, диария, променени изпражнения, замаяване, сърцебиене и тахикардия, които вече са упоменати в информацията за продукта. При клиничните изпитвания, включително проучването CASTLE, не са наблюдавани сигнали за повишена смъртност.

Основната цел на изпитването CASTLE е да се оцени дългосрочният ефект от цилостазол върху смъртността поради всякакви причини. В него са участвали пациенти, лекувани до 3 години. То е прекратено преждевременно поради по-ниската от очакваната честота на събития и по-високата от очакваната честота на отпадане. Относителният риск от смъртност (цилостазол спрямо плацебо) е 0,94, 95% CI (0,63–1,39).

Резултатите от клиничните изпитвания не пораждат сигнали за случаи на сериозна сърдечна аритмия, но от спонтанни източници/неинтервенционни проучвания е получен малък брой съобщения за сериозни събития (камерна тахикардия, удължаване на интервала QT в електрокардиограмата (включително Torsade de Pointes)), като някои от тях се считат за сравними с хронотропните ефекти от цилостазол. CHMP счита, че е трудно да се установи причинно-следствена връзка в тези съобщения, особено с оглед на степента на объркване поради странични заболявания при тези пациенти. Въпреки това се отбелязва, че активността на цилостазол като инхибитор на фосфодиестеразен ензим (PDE-3) повдига възможно опасение, свързано с безопасността, за сърдечни аритмии, които може да бъдат резултат от повишена сърдечна честота в покой (доказвано е, че цилостазол повишава сърдечната честота с ~5,1 до ~7,4 удара в минута при разрешените за употреба дози). При клиничните изпитвания са добре документирани сърцебиене и тахикардия. С оглед на това CHMP счита, че цилостазол трябва да бъде противопоказан при пациенти с анамнеза за остра тахиаритмия и че в информацията за продукта трябва да бъдат добавени допълнителни предупреждения.

По време на средносрочните клинични изпитвания за ефикасност са установени и други нежелани събития, които представляват интерес, например исхемия на миокарда (миокарден инфаркт, стенокардия, коронарна артериална болест), застойна сърдечна недостатъчност и хипотония, като честотата им е по-голяма при групата на цилостазол в сравнение с плацебо. Тези дисбаланси обаче включват малък брой събития. Отбелязано е, че при проучването CASTLE има малък превес на случаите на сърдечна недостатъчност (2,9% при цилостазол спрямо 2,4% при плацебо) и хипотония (0,7% при цилостазол спрямо 0,1% при плацебо). Следователно CHMP счита, че цилостазол трябва да бъде противопоказан при пациенти с нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт през

последните 6 месеца или коронарна интервенция през последните 6 месеца и че в информацията за продукта трябва да бъде добавено допълнително предупреждение.

Антитромбоцитната активност на цилостазол също поражда опасение от хеморагични събития. При изпитването CASTLE е наблюдавана по-ниска честота на кървене при рамото на цилостазол спрямо това на плацебо, като едновременната употреба на аспирин не повишава честотата на кървене в подгрупата, приемала цилостазол. Едновременното лечение с аспирин и клопидогрел обаче повишава риска от кървене в групата на цилостазол спрямо тази на пациентите, приемащи плацебо. С оглед на това CHMP счита, че пациенти, приемали едновременно две или три допълнителни антитромбоцитни или антикоагулантни средства (например аспирин (ацетилсалицилова киселина), клопидогрел, хепарин, варфарин, аценокумарол, дабигатран, ривароксабан или апиксабан) не трябва да бъдат лекувани с лекарствени продукти, съдържащи цилостазол.

Цилостазол се метаболизира главно от CYP3A4 и CYP2C19, като има два основни активни метаболита – OPC-13015 (дехидроцилостазол, 3–7 пъти по-мощен от цилостазол) и OPC-13213 (трансхидроксицилостазол, 2–5 пъти по-слаб от цилостазол). Предвид повишената експозиция към цилостазол в резултат от едновременната употреба на инхибитори на CYP3A4 и CYP2C19 (като еритромицин, кетоконазол и омепразол) CHMP счита, че съществува голяма вероятност от взаимодействия с други лекарствени продукти, които биха могли да увеличат рисковете, свързани с цилостазол, и затова смята, че формулировката в точка 4.5 от КХП трябва да бъде засилена. Комитетът препоръчва и намаляване на дозата цилостазол до 50 mg два пъти дневно по време на едновременното приемане с тези лекарства. При клиничните изпитвания е показано, че тази понижена доза е клинично ефективна при пациенти, използващи инхибитори на CYP3A4 или CYP2C19.

Общо заключение

Цилостазол е свързан с умерено, но статистически значимо повишение в извървяното разстояние спрямо плацебо при пациенти с ИН, като това е показано и посредством измерване на качеството на живот. По отношение на безопасността данните от клиничните изпитвания показват, че най-често съобщаваните нежелани събития са главоболие, диария, замаяване, сърцебиене, периферен оток и тахикардия, като те са упоменати в информацията за продукта. Фармакологичните ефекти на цилостазол обаче предполагат, че при някои пациенти той може да причинява по-сериозни сърдечни аритмии. Също така предвид антитромбоцитната му активност се очаква цилостазол да повишава риска от кървене. Причинно-следствената връзка и величината на този риск обаче е трудно да бъдат определени предвид липсата на ясен сигнал при клиничните изпитвания и степента на объркване поради едновременно приеманите лекарства от тези пациенти. Опасенията, свързани с взаимодействията с други лекарства (по-специално инхибитори на CYP3A4 и CYP2C19), както и възможността за повишен риск от нежелани реакции са разгледани от препоръката за намаляване на дозата до 50 mg два пъти дневно при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които инхибират тези ензими.

С оглед на умерените ползи от цилостазол и съществуващите опасения относно безопасността Комитетът е на мнение, че употребата на цилостазол трябва да бъде ограничена до тези, които биха имали най-много полза от лечението, т.е. пациенти, при които промени в начина на живот (спиране на тютюнопушенето и програми с физически упражнения), както и други подходящи интервенции не са дали задоволителни резултати. Пригодността на лечението с цилостазол трябва да бъде разгледана внимателно наред с други възможности за лечение, като реваскуларизация.

По искане на CHMP през февруари 2013 г. е свикано заседание на *ad hoc* експертна консултативна група. Експертите първо са помолени да обсъдят настоящия стандартен подход при клиничното лечение на оклузивно заболяване на периферните артерии (ОЗПА), характеристиките на приемащите цилостазол пациенти и клиничното значение на ползите от него. Те са на мнение, че при пациенти с ограничаващо подвижността интермитентно накуцване, които не могат да понесат програма с физически упражнения, цилостазол има благоприятен ефект за преодоляване на „първото препятствие“, което би им позволило да продължат да увеличават извървяното разстояние чрез упражнения. Експертите отбелязват, че ползата от лекарствените продукти, съдържащи цилостазол, е малка, но клинично значима, и е достатъчна да възстанови самостоятелността при някои пациенти и да им помогне да започнат рехабилитационна програма. Всички са съгласни за нуждата от преглед на повлияването от лечението на пациента на 3-ия месец и продължаване на лечението само при положителни резултати. Експертите признават, че при някои пациенти често се наблюдават незначителни нежелани събития, но никой не е регистрирал сериозни нежелани реакции. Експертната група отбелязва спонтанните съобщения за хеморагия при употреба с едно или две антитромбоцитни лекарства, но липсата на доказателства в публикуваните контролирани с плацебо проучвания вдъхва успокоение. Те обаче отчитат, че съществува риск от кървене при тройна терапия (цилостазол и две антитромбоцитни лекарства) и че тя трябва да бъде избягвана. Съгласни са, че проучването CASTLE има някои ограничения (включително преждевременното му

прекръпяване и високата честота на отпадане, ограниченията на проучването относно определени групи пациенти, изключването на високорискови пациенти и прегледа на пациентите от лекарите на 6-ия месец), но и че някои от тях са очаквани при такова дългосрочно проучване от фаза IV. Отчетено е, че са съобщени по-малко нежелани събития от очакваното. Експертите считат, че включените пациенти са представителна извадка и че е трудно да се твърди, че проучването не вдъхва увереност, като са съгласни, че цилостазол показва устойчива тенденция за безопасност не по-ниска от тази на плацебо по отношение на основните сърдечносъдови крайни точки. Въпреки че анализът е извършен впоследствие, показването, че приетите към момента сериозни сърдечносъдови нежелани събития (MACE) при проучванията на нови лекарства (сърдечносъдова (СС) смъртност, нефатален ИМ и инсулт) са статистически значимо по-малко в групата за лечение, вдъхва сериозна увереност относно СС безопасност. Групата счита, че на практика е възможно изключването на пациенти с висок сърдечносъдов риск и че това би ограничило риска от лекарствено взаимодействие с антитромбоцитни средства (тъй като повечето пациенти в тези групи ще приемат двойна антитромбоцитна терапия). Приветствана е предложената от ПРУ препоръка за намаляване до 50 mg два пъти дневно при някои подгрупи пациенти. Като цяло групата е на мнение, че лекарството може да е от значение за малка група пациенти с нисък риск от съпътстващи сърдечносъдови заболявания и ограничаващо подвижността интермитентно накуцване, които не могат да понесат първоначалната рехабилитация с физически упражнения или които не са подходящи за реваскуларизация.

Като взима предвид всички налични данни относно безопасността и ефективността на цилостазол, както и заключенията от заседанието на *ad hoc* експертната група, CHMP одобрява редица мерки, включително ограничаване на показанието до „средство от втора линия при пациенти, при които промени в начина на живот (спиране на тютюнопушенето и (контролирани) програми с физическо натоварване), както и други подходящи интервенции не са успели да подобрят в достатъчна степен симптомите на интермитентно накуцване“ и въвеждането на три нови противопоказания при пациенти с анамнеза за остра тахикардия, такива, приемащи едновременно две или повече допълнителни антитромбоцитни/антикоагулантни средства, и такива с нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт през последните 6 месеца или коронарна интервенция през последните 6 месеца.

Препоръчва се стриктно следене на успеха от лечението след 3 месеца вместо след 6 месеца, за да бъде спряно цилостазол, ако бъде счетено, че ефектът от лечението не е достатъчен. Също така цилостазол трябва да бъде предписван само от лекари с опит в лечението на интермитентното накуцване, след като пригодността на лечението с него бъде внимателно разгледана заедно с други варианти за лечение, като например реваскуларизация.

За да се намали рискът от метаболитно лекарствено взаимодействие, са въведени предупреждения в КХП и вече се препоръчва намаляване на дозата до 50 mg два пъти дневно при пациенти, приемащи инхибитори на CYP3A4 или 2C19.

Мерките относно фармакологичната бдителност трябва да бъдат повишени, като на 6 месеца се подават периодични актуализирани доклади за безопасността (ПАДБ), включително доклади за безопасността, съсредоточени върху нежеланите сърдечносъдови и хеморагични събития и употребата извън одобрените показания.

ПРУ въвежда следните мерки, за да гарантира, че медицинските специалисти са информирани относно правилните показания за употреба на продукта: проактивна комуникация с лекарите през уебсайта на Otsuka Europe, повторно обучение на екипите от отдели „Медицинска информация“ и „Продажби“ в държавите, в които цилостазол се предлага на пазара. CHMP одобрява съобщение, т.е. Пряко съобщение до здравните работници (DHPC), с цел бързо съобщаване на резултатите от настоящия преглед.

За да оцени ефикасността на горните мерки, CHMP съгласува две проучвания за лекарствена използваемост (ПЛИ). Чрез първото трябва да бъдат събрани изходни данни с цел описание на характеристиките на започващото лечение с цилостазол, продължителността на употребата му и моделите на прекъсването на неговия прием. С него се цели и количествено определяне на употребата извън одобрените показания, описание на дозовите модели и идентифициране на медицинските специалности на лекарите, предписващи цилостазол. Второто проучване има за цел да бъде оценена спрямо изходните данни ефикасността на предложените промени в КХП, обучителните инициативи и другите въведени мерки за минимизиране на риска по отношение на ограничаването на употребата извън одобрените показания и придържането на предписващите лекари към КХП. CHMP съгласува протокола на проучванията.

Също така ПРУ се съгласява да извърши механистично проучване за допълнителна информация относно ефектите на цилостазол в комбинация с аспирин или клопидогрел върху тромбоцитната агрегация и влиянието им върху времето на кървене. Ще бъде оценено прекомерното време на кървене по време на лечението с цилостазол извън предварително определен от протокола

диапазон и ще бъдат предложени подходящи мерки за минимизиране на риска, когато бъде налице окончателният доклад от проучванията.

Съотношение полза/риск

Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи цилостазол, за подобряване на максималното извървяно разстояние и безболезнено извървяното разстояние при пациенти с интермитентно накуцване (ИН), които не изпитват болка в покой и при които няма данни за некроза на периферните тъкани (периферно артериално заболяване (ПАЗ), стадий II по Fontaine), остава положително при нормални условия на употреба, при условие че бъдат въведени съгласуваните ограничения, предупреждения, промени в информацията за продукта и мерките за минимизиране на риска.

Основания за изменение на условията на разрешението за употреба

Като се има предвид, че:

- Комитетът разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО по отношение на лекарствените продукти, съдържащи цилостазол.
- Комитетът преглежда всички данни, предоставени от ПРУ в писмен вид и по време на устното изслушване, както и резултатите от заседанието на *ad hoc* експертна консултативна група.
- Комитетът преглежда всички данни за нежелани лекарствени реакции и тези от клиничните изпитвания, свързани с цилостазол, по-специално сърдечносъдовите събития и реакциите на кървене. Въпреки че данните от клиничните изпитвания не обосновават опасенията относно безопасността, породени от спонтанни съобщения за НЛР, СНМР заключава, че рискът от кървене и някои сърдечносъдови събития, включително тахикардии, не може да бъде изключен при рисковите пациенти. Той заключава също, че рискът от кървене е по-висок при пациенти, лекувани едновременно с две или повече допълнителни антитромбоцитни или антикоагулантни средства. Предвид метаболизма на цилостазол Комитетът е на мнение, че има възможност за взаимодействия, които могат да повишат рисковете, свързани с него.
- С оглед на гореизложените опасения относно безопасността, Комитетът приема редица мерки за минимизиране на риска, включително промени в информацията за продукта, за засилване на формулировката в ИП с цел намаляване на риска от хеморагични събития, сърдечни инциденти и възможни лекарствени взаимодействия (противопоказания при рискови пациенти, препоръка за коригиране на дозата, по-сериозно предупреждение, за да се гарантира пригодността на лечението с цилостазол). СНМР съгласува и включването на мерки с цел да се гарантира, че медицинските специалисти са информирани относно условията за употреба на продукта. Накрая Комитетът съгласува проучвания за лекарствена използваемост с цел описване на характеристиките на започващото лечение с цилостазол, продължителността на употребата му и моделите на прекъсването на приема му, като по този начин се оцени и ефективността на въведените мерки за минимизиране на риска.
- Комитетът счита, че ползата от цилостазол е умерена, но е показано статистически значимо повишение в извървяното разстояние спрямо плацебо при пациенти с интермитентно накуцване.
- Комитетът е на мнение, че някои пациенти може да имат полза от лечение с цилостазол до клинично значима степен. С оглед на съществуващите опасения относно безопасността обаче Комитетът счита за подходящо да ограничи употребата му до тези, които не са се повлияли от промените в начина на живот, и да препоръча лечението да продължи само при тези, при които е показано значимо повлияване през първите 3 месеца.
- Вследствие на това Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи цилостазол, е положително при нормални условия на употреба единствено като средство от втора линия при пациенти, при които промените в начина на живот, както и други подходящи интервенции не са успели да подобрят в достатъчна степен симптомите на интермитентно накуцване, при условие че бъдат въведени съгласуваните мерки за минимизиране на риска, включително промени в информацията за продукта.

Следователно СНМР препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи цилостазол, посочени в Приложение I, в съответствие с измененията в Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковките и листовката, изложени в Приложение III, и при условията, посочени в Приложение IV.