

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σιλοσταζόλη (βλ. Παράρτημα I)

Η σιλοσταζόλη είναι παράγωγο της διυδροκινολινόνης η οποία ανήκει στη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία των αντιθρομβωτικών παραγόντων, δηλαδή αναστολέων της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων εκτός της ηπαρίνης. Η σιλοσταζόλη είναι παράγωγο της διυδροκινολινόνης το οποίο αναστέλλει την ειδική για την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) φωσφοδιεστεράση, καταστέλλοντας την αποδόμηση της cAMP και αυξάνοντας κατά συνέπεια τα επίπεδά της στα αιμοπετάλια και στα αιμοφόρα αγγεία. Η δράση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργοποίησης και της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων και αποτρέπει την έκκριση προθρομβωτικών φλεγμονωδών και αγγειοενεργών ουσιών. Η αγγειοδιασταλτική δράση της σιλοσταζόλης μπορεί επίσης να προκληθεί λόγω της αύξησης της cAMP. Επιπλέον, η σιλοσταζόλη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των λείων μυών των αγγείων, μειώνει τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη.

Η θεραπευτική ένδειξη που έχει εγκριθεί για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σιλοσταζόλη στην Ευρώπη είναι η βελτίωση της μέγιστης απόστασης που μπορούν να διανύσουν βαδίζοντας χωρίς πόνο οι ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα, οι οποίοι δεν υποφέρουν από πόνο κατά την ανάπαυση και δεν παρουσιάζουν ενδείξεις νέκρωσης των περιφερικών ιστών (στάδιο II της περιφερικής αρτηριακής νόσου (ΠΑΝ) κατά Fontaine).

Η παρούσα διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 κινήθηκε από την Ισπανία μετά από εξέταση των εκθέσεων που υποβλήθηκαν σχετικά με την ασφάλεια της σιλοσταζόλης κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 μηνών της κυκλοφορίας της στην Ισπανία (η σιλοσταζόλη έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην Ισπανία το 2008). Οι βασικές ανησυχίες της ισπανικής αρχής επικεντρώθηκαν σε αναφορές καρδιαγγειακών αντιδράσεων (περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχης και αρρυθμιών), αιμορραγικών αντιδράσεων, καθώς και αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Από μια μελέτη χρήσης του φαρμάκου που διενεργήθηκε σε μια περιοχή της Ισπανίας προέκυψε ότι οι ασθενείς υπό θεραπεία με σιλοσταζόλη ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και λάμβαναν περισσότερες ταυτόχρονες φαρμακευτικές αγωγές από τους ασθενείς που μετείχαν στις κλινικές δοκιμές. Ως εκ τούτου, η Ισπανία παρέπεμψε τη σιλοσταζόλη στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA), ζητώντας της να διατυπώσει τη γνώμη της δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σιλοσταζόλη πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της σιλοσταζόλης έχει αξιολογηθεί στο πλαίσιο 14 κλινικών δοκιμών στις οποίες μετείχαν περισσότεροι από 4.000 ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα. Σε αυτές συμπεριλήφθηκαν οκτώ διπλές τυφλές, ελεγχόμενες δοκιμές φάσης III, σε δύο εκ των οποίων η αποτελεσματικότητα της σιλοσταζόλης συγκρίθηκε με την αποτελεσματικότητα ενεργού συγκριτή (πεντοξυφυλλίνη) και εικονικού φαρμάκου για χρονικό διάστημα 24 εβδομάδων. Επιπλέον, διενεργήθηκε διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αποτελεσματικότητας φάσης IV (μελέτη PACE), με ενεργό συγκριτή ομοίως την πεντοξυφυλλίνη. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 3.122 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του υπό έρευνα προϊόντος στο πλαίσιο των 9 δοκιμών αποτελεσματικότητας. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις εννέα δοκιμές αποτελεσματικότητας (ενδιάμεσες δοκιμές) ήταν η μέγιστη απόσταση βάδισης (απόλυτη απόσταση χωλότητας – ACD), όπως αυτή μετρήθηκε κατά τη δοκιμασία βάδισης σε κυλιόμενο τάπητα. Στα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλαμβάνεται η απόσταση βάδισης χωρίς πόνο (αρχική απόσταση χωλότητας – ICD), όπως αυτή μετρήθηκε κατά τη δοκιμασία βάδισης σε κυλιόμενο τάπητα και στο πλαίσιο αξιολογήσεων της ποιότητας ζωής.

Η αρχική ανάλυση, η οποία ήταν προκαθορισμένη βάσει των πρωτοκόλλων, κατέδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη απόσταση βάδισης σε ασθενείς που έλαβαν σιλοσταζόλη 100 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Βάσει των σημειακών εκτιμήσεων και στις εννέα δοκιμές, η σιλοσταζόλη 100 mg δύο φορές την ημέρα υπερείχε του εικονικού φαρμάκου, σε έξι δε από αυτές η ανάλυση κατέδειξε στατιστική ανωτερότητα της σιλοσταζόλης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η συγκεντρωτική μετα-ανάλυση των εν λόγω δοκιμών, με χρήση του λόγου του λογάριθμου των γεωμετρικών μέσων τιμών για τη σιλοσταζόλη έναντι του εικονικού φαρμάκου (απόλυτη απόσταση χωλότητας κατά την τελευταία επίσκεψη/απόλυτη απόσταση χωλότητας κατά την έναρξη της μελέτης) κατέδειξε θεραπευτική επίδραση της τάξης του 1,15 (ΔΕ 95%:τιμές από 1,11 έως 1,19) στην απόλυτη απόσταση χωλότητας.

Σε όλες τις δοκιμές αποτελεσματικότητας διαπιστώθηκε ότι η σιλοσταζόλη βελτίωσε σε μεγαλύτερο ποσοστό από ό,τι το εικονικό φάρμακο την απόλυτη απόσταση χωλότητας. Το ποσοστό αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό σε 6 από τις 9 δοκιμές. Στις μεμονωμένες δοκιμές, το εύρος βελτίωσης κυμάνθηκε από +28% έως +100% για τη σιλοσταζόλη και από -10% έως +42% για το εικονικό φάρμακο. Η αύξηση στην απόσταση βάδισης σε σύγκριση με την έναρξη κατόπιν της χορήγησης της θεραπείας με σιλοσταζόλη ήταν κατά 35% μεγαλύτερη από την αύξηση που επήλθε με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας συνάδουν με τα αποτελέσματα ως προς την απόλυτη απόσταση χωλότητας.

Η επίδραση της σιλοσταζόλης στην απόλυτη απόσταση βάδισης σε κυλιόμενο τάπητα, εκφρασμένη ως απόλυτη αύξηση της απόστασης βάδισης σε σύγκριση με την έναρξη, κυμάνθηκε από +23 m έως +109 m, σε σύγκριση με -2 m έως +65 m για το εικονικό φάρμακο. Η μετα-ανάλυση της σταθμισμένης μέσης διαφοράς (WMD) και στις εννέα δοκιμές κατέδειξε επίσης σταθερή αποτελεσματικότητα της σιλοσταζόλης σε όλες τις δοκιμές. Η σταθμισμένη μέση διαφορά αντικατοπτρίζει μέση βελτίωση της απόστασης βάδισης σε σύγκριση με την έναρξη κατά 87,4 m με τη σιλοσταζόλη 100 mg δύο φορές την ημέρα και κατά 43,7 m με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$), με μέση απόσταση βάδισης κατά την έναρξη τα 133 m περίπου (66% βελτίωση με τη σιλοσταζόλη). Η CHMP επεσήμανε ότι η αύξηση στην απόσταση βάδισης σε επίπεδο έδαφος είναι πιθανό να είναι μεγαλύτερη από την αύξηση που μετράται στον κυλιόμενο τάπητα, στον οποίο υπάρχει κλίση.

Στην αξιολόγηση λήφθηκαν υπόψη δεδομένα σχετικά με τις αξιολογήσεις της ποιότητας ζωής και τις αναλύσεις αποκρινόμενων, καθώς τα δεδομένα αυτά αποσαφηνίζουν κάπως το ζήτημα της κλινικής σημασίας της θεραπευτικής επίδρασης, το οποίο περιπλέκεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς ενδεχομένως ωφελούνται σε διαφορετικό βαθμό, ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων διαλείπουσας χωλότητας που εμφανίζουν. Η συγκεντρωτική μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς στο πλαίσιο μιας συνοπτικής έρευνας υγείας (SF-36) και του ερωτηματολογίου δυσχέρειας στη βάδιση (Walking Impairment Questionnaire, WIQ) κατέδειξε σημαντική υπεροχή της σιλοσταζόλης έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς τις επιδράσεις στη σωματική λειτουργικότητα και τη βαθμολογία στο σωματικό σκέλος της έρευνας SF-36, καθώς και σημαντικές βελτιώσεις στις βαθμολογίες ταχύτητας και απόστασης στο ερωτηματολόγιο WIQ. Το ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία με σιλοσταζόλη οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη και ταξινομήθηκαν ως αποκρινόμενοι στη θεραπεία ήταν μεγαλύτερο από το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (39,6%, έναντι 26,3%). Ως αποκρινόμενοι ορίζονται οι ασθενείς που παρουσίασαν βελτίωση κατά 50% ή και περισσότερο στην απόσταση βάδισης σε σύγκριση με την έναρξη.

Κατά συνέπεια, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σιλοσταζόλη έχει στατιστικά σημαντική, παρότι μέτρια, επίδραση στην απόσταση βάδισης των ασθενών με διαλείπουσα χωλότητα και ότι ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να επωφεληθούν σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

Κλινική ασφάλεια

Στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης λήφθηκαν υπόψη τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της σιλοσταζόλης που προέρχονται από δοκιμές αποτελεσματικότητας (ενδιάμεσες δοκιμές), από τη μακροχρόνια δοκιμή ασφάλειας CASTLE και από μελέτες πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς και από αυθόρμητες αναφορές περιστατικών και μη παρεμβατικές μελέτες.

Από τις κλινικές δοκιμές δεν προέκυψαν σημαντικές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν πονοκέφαλος, διάρροια, μη φυσιολογικά κόπρανα, ζάλη, αίσθημα παλμών και ταχυκαρδία, τα οποία αναφέρονται ήδη στις πληροφορίες του προϊόντος. Στις κλινικές δοκιμές, περιλαμβανομένης της μελέτης CASTLE, δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη αυξημένης θνησιμότητας.

Ο πρωταρχικός στόχος της δοκιμής CASTLE ήταν η αξιολόγηση της μακροχρόνιας επίδρασης της σιλοσταζόλης στη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας. Στη μελέτη CASTLE μετείχαν ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για χρονικό διάστημα έως και 3 ετών. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω του μικρότερου από το αναμενόμενο ποσοστού συμβαμάτων και του μεγαλύτερου από το αναμενόμενο ποσοστού ασθενών που αποχώρησαν από τη θεραπεία. Η αναλογία κινδύνου για τη θνησιμότητα (σιλοσταζόλη έναντι εικονικού φαρμάκου) ήταν 0,94, με ΔΕ 95% το οποίο κυμάνθηκε από 0,63 έως 1,39.

Αν και από τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών δεν προκύπτει καμία ένδειξη σοβαρών συμβαμάτων καρδιακών αρρυθμιών, από αυθόρμητες αναφορές/μη επεμβατικές μελέτες προέκυψε ένας μικρός αριθμός σοβαρών συμβαμάτων (κοιλιακή ταχυκαρδία, επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (περιλαμβανομένης της ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου)), ορισμένα εκ των οποίων κρίθηκαν συμβατά με τις χρονοτροπικές επιδράσεις της σιλοσταζόλης. Η CHMP έκρινε ότι ήταν δύσκολο να εντοπιστούν τα αίτια αυτών των περιστατικών, λόγω, ιδίως, της σύγχυσης που προκαλούν οι υποκείμενες παθήσεις των εν λόγω ασθενών. Ωστόσο, επισημάνθηκε ότι η δράση της

σιλοσταζόλης ως ενζυμικού αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης (PDE-3) εγείρει δυνητικές ανησυχίες για την ασφάλεια λόγω των καρδιακών αρρυθμιών που ενδέχεται να εμφανιστούν εξαιτίας της αύξησης του καρδιακού ρυθμού σε κατάσταση ηρεμίας (έχει καταδειχθεί ότι η χορήγηση των εγκεκριμένων δόσεων σιλοσταζόλης αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό κατά ~5,1 και ~7,4 παλμούς ανά λεπτό). Το αίσθημα παλμών και η ταχυκαρδία τεκμηριώθηκαν επαρκώς στις κλινικές δοκιμές. Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, η CHMP έκρινε ότι η σιλοσταζόλη πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρών ταχυαρρυθμιών και ότι πρέπει να προστεθούν στις πληροφορίες του προϊόντος πρόσθετες προειδοποιήσεις.

Κατά τη διάρκεια ενδιάμεσων κλινικών δοκιμών αποτελεσματικότητας προσδιορίστηκαν και άλλα ανεπιθύμητα συμβάματα που παρουσιάζουν ενδιαφέρον, όπως η μυοκαρδιακή ισχαιμία (έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, στεφανιαία νόσος), η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η υπόταση, με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα της σιλοσταζόλης σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, αυτές οι δυσαναλογίες αφορούν έναν μικρό μόνο αριθμό συμβαμάτων. Στη μελέτη CASTLE παρατηρήθηκε μικρή αύξηση στα περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας (2,9 % για τη σιλοσταζόλη έναντι 2,4% για το εικονικό φάρμακο) και υπότασης (0,7% για τη σιλοσταζόλη έναντι 0,1 για το εικονικό φάρμακο). Συνεπώς, η CHMP έκρινε ότι η σιλοσταζόλη πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 6 μηνών ή στεφανιαία επέμβαση στη διάρκεια των προηγούμενων 6 μηνών, καθώς και ότι πρέπει να συμπεριληφθούν πρόσθετες προειδοποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της σιλοσταζόλης εγείρει επίσης ανησυχίες για αιμορραγικά συμβάματα. Στο πλαίσιο της δοκιμής CASTLE, στο σκέλος της σιλοσταζόλης παρατηρήθηκε μικρότερο ποσοστό συμβαμάτων αιμορραγίας σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου, η δε ταυτόχρονη χρήση ασπιρίνης δεν αύξησε τη συχνότητα της αιμορραγίας στην υποομάδα που έλαβε θεραπεία με σιλοσταζόλη. Ωστόσο, λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης ασπιρίνης και θεραπείας με κλοπιδογρέλη, ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν αυξημένος στην ομάδα της σιλοσταζόλης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, η CHMP έκρινε ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με δύο ή περισσότερους αντιαιμοπεταλιακούς ή αντιπηκτικούς παράγοντες (π.χ. ασπιρίνη-ακετυλοσαλικυλικό οξύ, κλοπιδογρέλη, ηπαρίνη, βαρφαρίνη, ασενουκουμαρόλη, δαβιγατράνη, ριβαροξαβάνη ή απιζαμπάνη) δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σιλοσταζόλη.

Η σιλοσταζόλη μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο CYP3A4 και το ένζυμο CYP2C19 και έχει δύο βασικούς ενεργούς μεταβολίτες, τον OPC-13015 (αφυδροσιλοσταζόλη, 3-7 φορές πιο δραστική από τη σιλοσταζόλη) και τον OPC-13213 (trans-υδροξυ-σιλοσταζόλη, 2-5 φορές λιγότερο δραστική από τη σιλοσταζόλη). Δεδομένης της αύξησης στην έκθεση στη σιλοσταζόλη λόγω της ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων του CYP3A4 και του CYP2C19 (όπως ερυθρομυκίνη, κετοκοναζόλη και ομεπραζόλη), η CHMP έκρινε ότι υπάρχει μεγάλη πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, η οποία θα μπορούσε να αυξήσει τους κινδύνους που συνδέονται με τη σιλοσταζόλη και, ως εκ τούτου, έκρινε ότι πρέπει να προστεθούν οι σχετικές διευκρινίσεις στη διατύπωση της παραγράφου 4.5 της ΠΧΠ. Επίσης, η CHMP εισηγήθηκε τη μείωση της δόσης σιλοσταζόλης σε 50 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης των εν λόγω φαρμάκων. Η μειωμένη αυτή δόση έχει αποδειχθεί ότι είναι κλινικά αποτελεσματική σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του CYP3A4 ή του CYP2C19.

Γενικό πόρισμα

Η σιλοσταζόλη συνδέεται με μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της απόστασης βάρδισης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα, όπως προκύπτει άλλωστε από μετρήσεις της ποιότητας ζωής. Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών κατέδειξαν ότι τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάματα είναι πονοκέφαλος, διάρροια, ζάλη, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα και ταχυκαρδία. Τα εν λόγω ανεπιθύμητα συμβάματα αναφέρονται στις πληροφορίες του προϊόντος. Ωστόσο, οι φαρμακολογικές επιδράσεις της σιλοσταζόλης υποδεικνύουν ότι, σε ορισμένους ασθενείς, μπορεί να προκαλέσει σοβαρότερες καρδιακές αρρυθμίες. Επιπλέον, η σιλοσταζόλη αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας λόγω της αντιαιμοπεταλιακής της δράσης. Ωστόσο, τα αίτια και το μέγεθος αυτού του κινδύνου είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν, λόγω αφενός της έλλειψης σαφούς προειδοποιητικού σήματος στις κλινικές δοκιμές και, αφετέρου, της σύγχυσης που προκαλείται εξαιτίας της χρήσης ταυτόχρονων φαρμακευτικών αγωγών από τους ασθενείς. Οι ανησυχίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις με άλλες φαρμακευτικές αγωγές (ειδικότερα με αναστολείς του CYP3A4 και του CYP2C19) και την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων συμβαμάτων έχουν διευθετηθεί μέσω σύστασης μείωσης της δόσης σε 50 mg δύο φορές την ημέρα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία η οποία αναστέλλει τα εν λόγω ένζυμα.

Λαμβάνοντας υπόψη το μέτριο όφελος της σιλοσταζόλης και τις υφιστάμενες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, η επιτροπή εκτιμά ότι η χρήση της σιλοσταζόλης πρέπει να περιορίζεται στους

ασθενείς που ωφελούνται περισσότερο από τη θεραπεία, ήτοι σε ασθενείς στους οποίους η αλλαγή του τρόπου ζωής (διακοπή καπνίσματος και άσκηση) καθώς και άλλες κατάλληλες παρεμβάσεις δεν παρείχαν επαρκή οφέλη. Η καταλληλότητα της θεραπείας με σιλοσταζόλη πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά, παράλληλα με άλλες θεραπευτικές επιλογές όπως η επαναγγείωση.

Τον Φεβρουάριο του 2013 συγκλήθηκε, κατόπιν αιτήματος της CHMP, η ad hoc συμβουλευτική ομάδα εμπειρογνώμωνων. Αρχικά ζητήθηκε από τους εμπειρογνώμονες να διατυπώσουν τη γνώμη τους σχετικά με την πάγια προσέγγιση κλινικής διαχείρισης της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας, τα χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με σιλοσταζόλη και την κλινική σημασία του οφέλους της σιλοσταζόλης. Οι εμπειρογνώμονες διατύπωσαν τη γνώμη ότι η σιλοσταζόλη έχει ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με περιορισμένη διαλείπουσα χωλότητα που δεν μπορούν να ακολουθήσουν πρόγραμμα άσκησης, βοηθώντας τους να αντιμετωπίσουν τις αρχικές δυσκολίες, γεγονός που τους επιτρέπει να βελτιώσουν επακολούθως την απόσταση που διανύουν μέσω άσκησης. Οι εμπειρογνώμονες αναγνώρισαν ότι τα οφέλη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σιλοσταζόλη ήταν μικρά, πλην όμως στατιστικά σημαντικά και επαρκή ώστε ορισμένοι ασθενείς να ανακτήσουν την αυτονομία τους και να ενταχθούν σε πρόγραμμα αποκατάστασης. Όλοι ανεξαιρέτως οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ότι είναι απαραίτητο να επανεξετάζεται η απόκριση των ασθενών στη θεραπεία μετά από 3 μήνες και να συνεχίζεται η θεραπεία μόνο εάν η απόκριση είναι θετική. Οι εμπειρογνώμονες αναγνώρισαν ότι σε ορισμένους ασθενείς παρατηρούνται συχνά επουσιώδη ανεπιθύμητα συμβάματα, χωρίς όμως να έχουν διαπιστωθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ομάδα των εμπειρογνώμωνων επεσήμανε τις αυθόρμητες αναφορές αιμορραγίας στις περιπτώσεις συγχωρήγησης με ένα ή δύο αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, ωστόσο η απουσία αποδείξεων στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που έχουν δημοσιευθεί φαίνεται ότι διασκέδασε τις ανησυχίες τους. Παρόλα αυτά, οι εμπειρογνώμονες αναγνώρισαν ότι υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας με την τριπλή θεραπεία, η οποία θα πρέπει να αποφεύγεται (σιλοσταζόλη και δύο αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα). Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ότι η μελέτη CASTLE είχε ορισμένους περιορισμούς (περιλαμβανομένης της πρόωρης διακοπής της και του υψηλού ποσοστού αποχώρησης από αυτήν, της συμπερίληψης ορισμένων μόνο ομάδων ασθενών, του αποκλεισμού ασθενών υψηλού κινδύνου και της επανεξέτασης των ασθενών από τον γιατρό τους σε 6 μήνες), ορισμένοι ωστόσο εκ των οποίων ήταν αναμενόμενοι σε μια μακροχρόνια μελέτη φάσης IV. Αναγνωρίστηκε ότι τα ανεπιθύμητα συμβάματα που αναφέρθηκαν ήταν λιγότερα από τα αναμενόμενα. Οι εμπειρογνώμονες έκριναν ότι ο πληθυσμός των συμμετεχόντων ασθενών αποτυπώνει ικανοποιητικά τις πραγματικές συνθήκες και ότι τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ενθαρρυντικά, συμφώνησαν δε ότι η σιλοσταζόλη αποδεικνύεται σταθερά εξίσου ασφαλής με το εικονικό φάρμακο ως προς τα βασικά καρδιαγγειακά τελικά σημεία. Παρότι προέκυψε σε επίπεδο εκ των υστέρων ανάλυσης, η στατιστικά σημαντική μείωση που διαπιστώθηκε στην ομάδα θεραπείας ως προς τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα που είναι επί του παρόντος αποδεκτά στις μελέτες νέων φαρμάκων (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό) έγινε αντιληπτή ως αξιόπιστη εγγύηση της καρδιαγγειακής ασφάλειας. Η ομάδα των εμπειρογνώμωνων έκρινε ότι ήταν εφικτό να αποκλειστούν στην πράξη οι ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και ότι ο αποκλεισμός αυτός θα περιόριζε επίσης τον κίνδυνο αλληλεπίδρασης του φαρμάκου με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (καθώς οι περισσότεροι ασθενείς στις εν λόγω ομάδες λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία). Η ομάδα εμπειρογνώμωνων τοποθετήθηκε θετικά επί της πρότασης των κατόχων της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) για μείωση της δόσης σε 50 mg δύο φορές την ημέρα σε ορισμένες υποομάδες ασθενών. Συνολικά, η ομάδα των εμπειρογνώμωνων διατύπωσε τη γνώμη ότι το φάρμακο μπορεί να είναι επωφελές για μια μικρή ομάδα ασθενών με περιοριστική διαλείπουσα χωλότητα, οι οποίοι διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής συννοσηρότητας και δεν μπορούν να παρακολουθήσουν το αρχικό πρόγραμμα ασκήσεων αποκατάστασης τους, ή οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για επαναγγείωση.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της σιλοσταζόλης καθώς και τα πορίσματα της συνεδρίασης της ad-hoc ομάδας εμπειρογνώμωνων, η CHMP κατέληξε σε διάφορα μέτρα, περιλαμβανομένου του περιορισμού της ένδειξης σε «θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς για τους οποίους η αλλαγή του τρόπου ζωής (διακοπή καπνίσματος και προγράμματα άσκησης (υπό επίβλεψη)) καθώς και άλλες κατάλληλες παρεμβάσεις δεν βελτίωσαν επαρκώς τα συμπτώματα διαλείπουσας χωλότητας», και της προσθήκης τριών νέων αντενδείξεων, συγκεκριμένα για ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ταχυαρρυθμίας, ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δύο ή περισσότερους πρόσθετους αντιαιμοπεταλιακούς/αντιπηκτικούς παράγοντες και για ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τους τελευταίους 6 μήνες ή στεφανιαία επέμβαση κατά τους τελευταίους 6 μήνες.

Θεωρείται επίσης σκόπιμη η στενότερη παρακολούθηση της επιτυχίας της θεραπείας μετά από 3 αντί για 6 μήνες, στις περιπτώσεις δε όπου θεραπευτική επίδραση κρίνεται ανεπαρκής η θεραπεία με σιλοσταζόλη θα διακόπτεται. Επίσης, η έναρξη της θεραπείας με σιλοσταζόλη πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από γιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της διαλείπουσας χωλότητας, αφού πρώτα εξεταστεί προσεκτικά η καταλληλότητα της θεραπείας με σιλοσταζόλη, παράλληλα με άλλες θεραπευτικές επιλογές όπως η επαναγγείωση.

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μεταβολικής αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα, έχουν προστεθεί προειδοποιήσεις στις ΠΧΠ και πλέον προτείνεται η μείωση της δόσης σε 50 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που αναστέλλουν το CYP3A4 ή το 2C19.

Τα μέτρα φαρμακοεπαγρύπνησης πρέπει να ενισχυθούν μέσω της υποβολής εξαμηνιαίων εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας, περιλαμβανομένων εκθέσεων σχετικά με την ασφάλεια επικεντρωμένων σε καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάματα, σε αιμορραγικά ανεπιθύμητα συμβάματα και στη μη προβλεπόμενη χρήση.

Προκειμένου να διασφαλίσει ότι οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας είναι ενήμεροι σχετικά με την ορθή ένδειξη χρήσης του προϊόντος, ο ΚΑΚ καθιέρωσε τα ακόλουθα μέτρα: προληπτική ανακοίνωση προς τους γιατρούς στον δικτυακό τόπο της Otsuka Europe, επανεκπαίδευση των ομάδων ιατρικών πληροφοριών και των ομάδων πωλήσεων στις χώρες όπου κυκλοφορεί η σιλοσταζόλη. Η CHMP ενέκρινε την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) με σκοπό την κοινοποίηση του αποτελέσματος της παρούσας εξέτασης.

Για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των ανωτέρω μέτρων, η CHMP ενέκρινε τη διενέργεια δύο μελετών χρήσης του φαρμάκου. Στο πλαίσιο της πρώτης μελέτη χρήσης του φαρμάκου θα ληφθούν δεδομένα αναφοράς με στόχο την περιγραφή των χαρακτηριστικών των νέων χρηστών σιλοσταζόλης, της διάρκειας χρήσης της σιλοσταζόλης και των τάσεων διακοπής της θεραπείας. Η μελέτη έχει επίσης ως στόχο τον ποσοτικό προσδιορισμό της μη προβλεπόμενης χρήσης, την περιγραφή των δοσολογικών σχημάτων και τον προσδιορισμό των ιατρικών ειδικοτήτων των γιατρών που συνταγογραφούν τη σιλοσταζόλη. Η δεύτερη μελέτη χρήσης του φαρμάκου θα έχει ως στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων αλλαγών στην ΠΧΠ, των εκπαιδευτικών πρωτοβουλιών και άλλων εφαρμοζόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου ως προς τον περιορισμό της μη προβλεπόμενης χρήσης και την τήρηση της ΠΧΠ από τους συνταγογράφους, σε σύγκριση με τα δεδομένα αναφοράς. Το πρωτόκολλο των μελετών εγκρίθηκε από τη CHMP.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ συμφώνησε να διενεργήσει μελέτη μηχανισμών για την περαιτέρω εξέταση των επιδράσεων της σιλοσταζόλης σε συνδυασμό με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη στη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και των επιπτώσεων των συνδυασμών στον χρόνο αιμορραγίας. Θα αξιολογηθεί η αύξηση του χρόνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιλοσταζόλη πέραν του προκαθορισμένου εύρους, όπως αυτό ορίζεται στο πρωτόκολλο, και θα προταθούν τα κατάλληλα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, αφής στιγμής καταστεί διαθέσιμη η τελική έκθεση της μελέτης.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σιλοσταζόλη για τη βελτίωση της μέγιστης απόστασης βάδισης και της μέγιστης απόστασης βάδισης χωρίς πόνο σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα, οι οποίοι δεν υποφέρουν από πόνο κατά την ανάπαυση και δεν παρουσιάζουν ενδείξεις νέκρωσης των περιφερικών ιστών (στάδιο II περιφερικής αρτηριακής νόσου κατά Fontaine), παραμένει θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, σύμφωνα με τους περιορισμούς, τις προειδοποιήσεις, τις αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος και τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σιλοσταζόλη.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα στοιχεία που υπέβαλαν οι ΚΑΚ εγγράφως, καθώς και τις προφορικές εξηγήσεις και το πόρισμα της συνεδρίασης της ad hoc συμβουλευτικής ομάδας εμπειρογνομόνων.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, καθώς και τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές που σχετίζονται με τη σιλοσταζόλη, ειδικότερα σε ό,τι αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τις αιμορραγικές αντιδράσεις. Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών δεν τεκμηριώνουν τις ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια που εγείρονται από αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων, η CHMP απεφάνθη ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας και ορισμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, περιλαμβανομένων των ταχυαρρυθμιών, δεν μπορεί να αποκλειστεί στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο. Η CHMP απεφάνθη επίσης ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονη θεραπεία με δύο ή περισσότερους πρόσθετους αντιαιμοπεταλιακούς ή αντιπηκτικούς παράγοντες. Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη, λαμβάνοντας υπόψη τον μεταβολισμό της σιλοσταζόλης, ότι υπάρχει πιθανότητα

αλληλεπιδράσεων οι οποίες θα μπορούσαν να αυξήσουν τους κινδύνους που συνδέονται με τη σιλοσταζόλη.

- Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια, η επιτροπή καθόρισε αρκετά μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, μεταξύ των οποίων αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος για την ενίσχυση της διατύπωσης σχετικά με τη μείωση του κινδύνου αιμορραγικών συμβαμάτων, καρδιακών συμβαμάτων και δυναμικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων (αντένδειξη σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, σύσταση προσαρμογής της δόσης, ενίσχυση της προειδοποίησης για τη διασφάλιση της καταλληλότητας της θεραπείας με σιλοσταζόλη). Η CHMP ενέκρινε επίσης την καθιέρωση μέτρων τα οποία θα διασφαλίζουν ότι οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας είναι ενημερωμένοι σχετικά με τους όρους χρήσης του προϊόντος. Τέλος, η επιτροπή ενέκρινε τη διενέργεια μελετών χρήσης του φαρμάκου για την περιγραφή των χαρακτηριστικών των νέων χρηστών σιλοσταζόλης, της διάρκειας χρήσης της σιλοσταζόλης και των τάσεων διακοπής της θεραπείας, με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εφαρμοζόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.
- Η επιτροπή κρίνει ότι τα οφέλη της σιλοσταζόλης είναι μέτρια, αλλά ότι σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην απόσταση βάδισης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να αντλήσουν όφελος από τη θεραπεία με σιλοσταζόλη σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη των υφιστάμενων ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια, η επιτροπή κρίνει σκόπιμο να περιοριστεί η χρήση της σιλοσταζόλης σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία που περιλαμβάνει αλλαγή του τρόπου ζωής, εισηγείται δε τη συνέχιση της θεραπείας μόνο σε όσους ασθενείς επιδεικνύουν αισθητή απόκριση εντός των 3 πρώτων μηνών θεραπείας.
- Εν κατακλείδι, η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σιλοσταζόλη είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης μόνο ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς στους οποίους η αλλαγή του τρόπου ζωής και άλλες κατάλληλες παρεμβάσεις δεν βελτίωσαν επαρκώς τα συμπτώματα διαλείπουσας χωλότητας, υπό τον όρο εφαρμογής των συμφωνηθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σιλοσταζόλη και αναφέρονται στο Παράρτημα I, σύμφωνα με τις τροποποιήσεις της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που περιέχονται στο Παράρτημα III και υπό τους όρους που προβλέπονται στο Παράρτημα IV.