



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24. juuni 2013
EMA/423411/2013

Euroopa Ravimiamet soovib piirata tsilostasooli sisaldavate ravimite kasutamist

22. märtsil 2013 soovitas Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee, et tsilostasooli sisaldavate ravimite kasutamist vahelduva lonkamise (seisund, mille korral jalalihaste kehv verevarustus põhjustab valu ja mõjutab kõndimisvõimet) ravis tuleb piirata mitmete uute meetmetega, mille eesmärk on selgitada välja patsientide sihtpopulatsioon, kelle puhul on olemas kliiniline kasu, minimeerides samal ajal olulisi riske.

Soovitused anti praeguste tõendite läbivaatamise järel, mis osutasid, et nende ravimite mõõdukas kasulikkus, s.t omadus pikendada vahemaad, mida patsiendid suudavad käia, on suurem kui nendega seotud riskid, eeskätt südamele mõjuva kõrvaltoime või raske verejooksu riskid, ainult patsientide piiratud alarühmas.

Tsilostasooli sisaldavaid ravimeid turustatakse Euroopa Liidus ravimitena Pletal ja Ekistol.

Komitee soovitas, et tsilostasooli tohiks kasutada ainult patsientidel, kelle sümptomid ei ole paranenud vaatamata elustiilis tehtud muudatustele, nagu kehalised harjutused, tervislik toitumine ja suitsetamisest loobumine. Lisaks ei tohi tsilostasooli sisaldavaid ravimeid kasutada patsientidel, kellel on olnud raske tahhüarütmia (südame löögisageduse kiirenemine) või hiljutine ebastabiilne stenokardia, südameinfarkt või kellele on tehtud šuntimisoperatsioon või kes võtavad kahte või enam trombotsüütide agregatsiooni vastast ravimit või antikouglante, nagu aspiriini ja klopidoogreeli.

Arstid peavad tegema patsientidele nende järgmisel visiidi läbivaatuse ja hindama tsilostasooliravi edasist sobivust.

Üksikasjalikud soovitused patsientidele ja tervishoiutöötajatele on esitatud allpool.

Hispaania ravimi- ja tervisetoodete amet (AEMPS) palus inimravimite komiteel need ravimid läbi vaadata pärast seda, kui oli saanud mitmeid teateid arvatavate raskete, eeskätt südant mõjutavate kõrvaltoimete, samuti raskete verejooksu juhtumite kohta.

Inimravimite komitee uuris enne oma soovituste esitamist neid ravimeid turustavate ettevõtete esitatud ravimitega seotud kasu ja riskide kohta tehtud kliinilise uuringute kättesaadavaid andmeid, samuti teaduskirjandusest, arvatavate kõrvaltoimete teadetest, turustamisjärgsetest uuringutest ja eksperimentaaluuringutest saadud andmeid. Lisateave uuringute ja inimravimite komitee järelduste kohta on esitatud allpool.



Inimravimite komitee soovitus saadeti Euroopa Komisjonile, kes selle kinnitas ja võttis 24. juunil 2013 vastu kogu Euroopa Liidu territooriumil õiguslikult siduva otsuse.

Teave patsientidele

- Tsilostasooli kasutatakse vahelduva lonkamise (seisund, mille korral kõndimine on jalgade arterite vereringehäirete tõttu valus ja raske) raviks. Tsilostasooli sisaldavaid ravimeid turustatakse Euroopa Liidus ravimitena Pletal ja Ekistol.
- Amet on soovitanud kehtestada tsilostasooli kasutamisele mõningad piirangud. Kui võtate tsilostasooli sisaldavaid ravimeid, peate kokku leppima tavapärase kohtumise oma arstiga, et teie ravi üle vaadata.
- Arst annab teile nõu, kas peate tsilostasooli võtmist jätkama, selle võtmise lõpetama või muutma võetavat annust. Nõuanded on patsienditi erinevad, sõltudes sellistest teguritest nagu elustiiliga seotud valikud, mis võivad seisundit parandada, sellest, kas kõnnisümptomid on tsilostasooli võtmise algusest saadik paranenud, kas teil on olnud hiljuti südameprobleeme, ja sellest, milliseid teisi ravimeid te võtate.
- Küsimuste korral võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Teave tervishoiutöötajatele

Tervishoiutöötajad peavad täitma järgmisi soovitusi:

- tsilostasooli tuleb kasutada vahelduva lonkamise korral ainult siis, kui elustiili muutused (sealhulgas suitsetamisest loobumine ja kehaliste harjutuste programmid) ja muud sobivad meetmed ei ole vahelduva lonkamise sümptomeid piisaval määral vähendanud;
- ravi tsilostasooliga tohib alustada üksnes vahelduva lonkamise ravis kogenud arst ja ravi tuleb kolme kuu pärast üle vaadata. Ravi tuleb lõpetada patsientidel, kelle sümptomid ei ole kliiniliselt olulisel määral vähenenud;
- tsilostasooli ei tohi anda patsientidele, kellel on ebastabiilne stenokardia või kellel on viimase kuue kuu jooksul esinenud südamelihase infarkt või tehtud südame pärgarterite operatsioon, ega patsientidele, kellel on esinenud raske tahhüarütmia;
- samuti ei tohi tsilostasooli manustada patsientidele, keda ravitakse nii aspiriini kui ka klopidoogreeli või mis tahes muu kahe või enama trombotsüütide agregatsiooni vastase või hüübimisvastase ravimiga;
- retsepti väljastavad arstid peavad olema teadlikud koostoimete riskidest tsilostasooli kasutamisel; ravimi annust tuleb vähendada patsientidel, kes võtavad tugevaid CYP3A4 või CYP2C19 inhibiitoreid;
- muud tervishoiutöötajad peavad suunama patsiendi vajaduse korral retsepti väljastava arsti juurde.

Kõik arste ja patsiente puudutavad muudatused on jaotises „Kõik dokumendid”.

Lisateave hindamise kohta:

Ameti soovitused põhinevad inimravimite komitee poolt tehtud läbivaatamisel, kus vaadeldi tsilostasooli kasulikkuse ja riskide kohta kättesaadavaid andmeid.

- Tsilostasooli puhul on täheldatud läbitud vahemaa mõningast pikenemist võrreldes platseeboga; 3122 patsienti hõlmanud üheksast efektiivsusuuringust saadud üksikpatsientide koondandmete metaanalüüs näitas tsilostasooli puhul 59,4%-list keskmist suurenemist algväärtusest võrreldes 24,3%ga platseebo puhul. See vastab läbitud vahemaa absoluutsele pikenemisele vastavalt 87,4 meetri võrra ja 43,7 meetri võrra (algväärtusest, mis oli umbes 133 meetrit). Inimravimite komitee järeldas, et kasulikkuse määr oli ühes patsientide alarühmas kliiniliselt oluline ja et ravivastust saab piisavalt hinnata kolme kuu möödudes ravist.
- Ohutusteave, mis saadi ligi 14 000 arvatava ravimi kõrvaltoime teatest (arvestades, et aastas puutub üle maailma ravimiga kokku üle 6 miljoni patsiendi) ja 4000 juhtumist mittesekkuvates uuringutes, kinnitas tsilostasooli kliiniliste uuringute kõrvaltoimete profiili. Hemorraagia juhtumid moodustavad umbes 8% spontaansetest teadetest. Kõige tavalisemad teatatud kardiovaskulaarsed sündmused olid südamepekslemine ja tahhükardia (kumbagi umbes 5% spontaansetest teadetest).
- Tsilostasooli pikaajalist kardiovaskulaarset ohutust turustamisjärgses CASTLE uuringus¹: randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, milles osales 1439 patsienti, kellele manustati kaks korda päevas 100 mg tsilostasooli (vajaduse korral vähendati annust 50 mg-ni päevas) või platseebot. Uuring, milles uuriti esmase tulemusnäitajana üldsuremust, lõpetati enneaegselt (umbes kolme aasta pärast) kõrge poolelijätmise määra tõttu mõlemas rühmas (721-st tsilostasooliga ravitud patsiendist 397 ja 718-st platseebot võtnud patsiendist 391) ja oodatust palju väiksema suremuse määra tõttu. Tsilostasooli rühmas oli 49 surmajuhtumit, millest 12 olid tingitud südamehäiretest, ja 52 platseeborühmas (13 seoses südamega). Kui arvesse võeti südamehaiguste (koronaarsed ja tserebrovaskulaarsed sündmused) kombineeritud tulemusnäitajat, oli 135 juhtumit tsilostasooli ja 153 juhtumit platseeboga. Kuigi uuringu ülesehitus ja enneaegne lõpetamine piiravad järelduste tegemist, pakuvad need tulemused mõningast kindlust seoses tsilostasooli kardiovaskulaarse ohutusega.
- Kättesaadavate andmete analüüs näitab verejooksu riski suurenemist juhul, kui tsilostasooliga ravitakse patsiente, kes võtavad lisaks nii aspiriini kui ka klopidoogreeli. Tõendid osutavad siiski, et tsilostasool üksi või koos teise trombotsüütide agregatsiooni vastase ravimiga ei suurenda veritsuse riski.

Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et kuigi tsilostasooli keskmine efektiivsus on mõõdukas, on siiski väike rühm patsiente, kelle jaoks on see kliiniliselt oluline, aidates neil eeskätt alustada kehaliste harjutuste programmidega. Kuigi teated arvatava ravimi kõrvaltoime kohta on tekitanud mõningat muret ohutuse pärast, ei ole need kliiniliste uuringute andmetes (sealhulgas CASTLE uuring) kinnitust leidnud ja kliinilises praktikas jääb võimalus kõrge riskiga patsiendid välistada. Seetõttu soovitas inimravimite komitee mitmeid meetmeid, mille eesmärk on selgitada välja tsilostasooli sihtkasutus populatsioonis, kellel sellest kõige tõenäolisemalt kasu on ja kelle kõrvalnähtude risk on madal.

Viited

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.

Lähemalt ravimist

Tsilostasool on ravim, mida kasutatakse läbitava vahemaa pikendamiseks patsientidel, kellel on perifeersete arterite haiguse (verevoolu vähenemist põhjustav jäsemete arterite obstruktsioon ja ahenemine) tõttu vahelduv lonkamine.

Tsilostasooli sisaldavaid ravimeid on kõikjal Euroopa Liidus riiklike menetluste kaudu heaks kiidetud alates 2000. aastast ja ravimid on kättesaadavad Hispaanias, Itaalias, Prantsusmaal, Rootsis, Saksamaal ja Ühendkuningriigis väljamõeldud nimetuste Pletal ja Ekistol all.

Tsilostasool toimib, blokeerides ensüümi fosfodiesteras (tüüp 3), mida leidub arteriseintes ja mis on seotud mitmete vereringet mõjutavate protsessidega, sealhulgas vereliistakute agregatsioon (klompide teke) ja arterite ahenemine. Ensüümi blokeerimine vähendab seda protsessi ja verevool paraneb, nii et patsient saab kõndida kaugemale ilma pärssiva valuta.

Lähemalt menetlusest

Tsilostasooli läbivaatamine algatati Hispaania taotlusel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel.

Hispaania ravimi- ja tervisetoodete amet (AEMPS) palus inimravimite komiteel viia läbi tsilostasooli kasulikkuse ja riski tasakaalu täielik hindamine, et esitada arvamus selle kohta, kas tsilostasooli sisaldavate ravimite müügiload tuleb Euroopa Liidus säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

Taotlus esitati pärast seda, kui Hispaania raviamet oli saanud teateid rasketest kõrvaltoimetest, mis mõjutavad südant, sealhulgas surmaga lõppevad südameinfarktid, stenokardia ja arütmiaid (südame rütmihäired), samuti rasked verejooksud, sealhulgas ajuverejooks. Paljud patsiendid, kellele ravimit välja kirjutati, olid palju vanemad ja võtsid rohkem ravimeid kui need, kellega ravimkatseid enne turustamist algselt tehti, mis võib selgitada kõrvalnähtude suurenenud riski. On tõendeid, et paljud neist patsientidest pidid ravimi võtmise lõpetama. Lisaks oli ravimi kasulikkus mõõdukas.

Inimravimite komitee arvamus edastati Euroopa Komisjonile, kes võttis 24. juunil 2013. aastal arvamust kinnitades vastu lõpliku otsuse.