

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Tsilostasooli sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Tsilostasool on dihidrokinolooni derivaat, mis kuulub järgmisesse farmakoterapeutilisse rühma: tromboosivastased ained, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin. Tsilostasool on dihidrokinolooni derivaat, mis inhibeerib tsüklilise adenosiinmonofosfaadi (cAMP) fosfodiesteri, vähendades cAMPi lagunemist ning suurendades seeläbi cAMPi sisaldust trombotsüütides ja veresoontes. See inhibeerib trombotsüütide aktiveerumist ja agregatsiooni ning takistab protrombootiliste põletikuliste ja vasoaktiivsete ainete vabanemist. Tsilostasooli vasodilatatoorse toime võib vahendada ka cAMPi sisalduse suurenemine. Tsilostasool inhibeerib ka veresoonte silelihasrakkude jagunemist ning vähendab triglütseriidide ja suurendab HDL-kolesterooli sisaldust vereplasmas.

Tsilostasooli sisaldavate ravimite heakskiidetud näidustus Euroopas on maksimaalse läbitud vahemaa ja valuvaba läbitud vahemaa pikendamine vahelduva lonkamisega (klaudikatsiooniga) patsientidel, kellel ei esine rahuolekuvalu ja kellel puuduvad perifeersetes kudedes nekroosile viitavad nähud (perifeersetes arterites haigus, Fontaine'i II staadium).

Artikli 31 kohase esildise algatas Hispaania tsilostasooli turustamise esimese 18 kuu jooksul (tsilostasool sai Hispaanias müügiloa 2008. aastal) laekunud ohutusuaruannete läbivaatamise järel. Hispaania ravimiametile tegid muret eelkõige teatised kardiovaskulaarsete reaktsioonide (sh surmaga lõppenud südamelihase infarkti, stenokardia ja südame rütmihäirete juhtude) ja hemorraagiliste reaktsioonide kohta, samuti koostoimed teiste ravimitega. Ühes Hispaania piirkonnas korraldatud ravimikasutuse uuring näitas, et tsilostasooliga ravitud patsiendid olid vanemad ja kasutasid samal ajal rohkem teisi ravimeid kui kliinilistes uuringutes osalenu patsiendid. Seetõttu palus Hispaania Euroopa Ravimiameti inimravimite komiteel algatada direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohane esildis ja anda oma arvamus tsilostasooli sisaldavate ravimite müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta.

Kliiniline efektiivsus

Tsilostasooli efektiivsust on hinnatud 14 kliinilises uuringus, milles osales üle 4000 vahelduva lonkamisega patsiendi. Nimetatud uuringutest kaheksa olid toetluspimedad kontrollitud III faasi uuringud, millest kahes võrreldi 24 nädala vältel tsilostasooli efektiivsust aktiivse võrdlusravimi (pentoksüfülliin) ja platseeboga. Peale selle viidi läbi IV faasi toetluspime platseebokontrolliga efektiivsusuuring (PACE uuring), milles võrreldi tsilostasooli samuti pentoksüfülliini kui aktiivse võrdlusravimiga. Üheksasse efektiivsusuuringusse randomiseeriti kokku 3122 patsienti, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit. Kõigis üheksas efektiivsusuuringus (keskmise pikkusega uuringud) oli esmane tulemusnäitaja maksimaalne läbitud vahemaa (*absolute claudication distance*, ACD) liikudel käimisliinil läbiviidud koormustestil. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid valuvaba läbitud vahemaa (*initial claudication distance*, ICD) liikudel käimisliinil läbiviidud koormustestil ja elukvaliteedi hindamised.

Esmase tulemusnäitaja analüüs, mis oli varem uuringuplaanis määratletud, näitas tsilostasooliga (100 mg kaks korda ööpäevas) ravitud patsientidel platseeboga võrreldes statistiliselt olulist läbitud vahemaa pikendamist. Kõigis üheksas uuringus olid tsilostasooli 100 mg punkthinnangud paremad kui platseebol ja analüüs näitas tsilostasooli statistilist paremust võrreldes platseeboga kuues uuringus üheksast.

Nende uuringute koondandmete metaanalüüsil tsilostasool vs. platseebo, milles kasutati LOG (ACD lõpuvisiidil / ACD lähtetasemel) geomeetriliste keskmiste suhet, saadi ACD osas ravitulemuseks 1,15 (95% usaldusvahemik: 1,11–1,19).

Kõigis efektiivsusuuringutes täheldati tsilostasooli kasutamisel ACD suuremat protsentuaalset paranemist kui platseebo kasutamisel, kusjuures see erinevus oli statistiliselt oluline kuues uuringus üheksast. ACD protsentuaalne paranemine oli tsilostasooli kasutamisel individuaalsetes uuringutes vahemikus +28% kuni +100% ning platseebo kasutamisel vahemikus –10% kuni +42%. Läbitud vahemaa pikendamine võrreldes lähtetasemega oli tsilostasooliga 35% suurem kui platseeboga. Teised tulemusnäitajad olid sarnased ACD osas saadud tulemustega.

Tsilostasooli toime kõnnirajal läbitud maksimaalsele vahemaale, väljendatuna absoluutse pikenedena võrreldes ravi algul läbitud vahemaaga, oli vahemikus +23 meetrit kuni +109 meetrit, platseeborühmas aga –2 meetrit kuni +65 meetrit. Kaalutud keskmiste erinevuste metaanalüüs üheksa uuringu andmetel kinnitas samuti tsilostasooli samalaadset efektiivsust kõigis uuringutes. Kaalutud keskmiste erinevuste alusel on läbitud vahemaa keskmine pikendamine võrreldes lähtetasemega 100 mg tsilostasooli kasutamisel kaks korda ööpäevas 87,4 meetrit ja platseebo kasutamisel 43,7 meetrit ($p < 0,0001$), kusjuures keskmine ravi algul läbitud vahemaa

oli umbes 133 meetrit (66% paranemine tsilostasoolirühmas). Inimravimite komitee pidas samuti vajalikuks märkida, et läbitud vahemaa pikenemine tasasel pinnal on tõenäoliselt suurem kui tõusukaldega kõnnilindil mõõdetud väärtus.

Arvesse võeti ka elukvaliteeti puudutavaid andmeid ja ravivastuse analüüse, sest need andmed võimaldavad teatud määral hinnata täheldatud ravitulemuse kliinilist olulisust, mida raskendab asjaolu, et patsientide endi täheldatud kasulikkus on tõenäoliselt erinev sõltuvalt nende vahelduva lonkamise sümptomitest. Patsientide endi hinnatud ravitulemite metaanalüüs lühikese terviseküsimustiku (SF-36) ja käimishäire küsimustiku alusel näitas tsilostasooli olulist paremust võrreldes platseeboga füüsilise toimetuleku ja SF-36 füüsilise komponendi osas ning olulist paranemist käimise kiiruse ja läbitud vahemaa osas (käimishäire küsimustik). Tsilostasooli ravirühmas tekkis ravivastus suuremal hulgal patsientidel võrreldes platseeborühmaga (39,6% vs. 26,3%). Ravivastusega patsient oli määratletud kui patsient, kelle läbitud vahemaa pikenes ravi tulemusel võrreldes algtaasemega vähemalt 50% või enam.

Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et vahelduva lonkamisega patsientidel aitab tsilostasool pikendada lonkamiseta läbitud vahemaad statistiliselt olulisel (ehkki mõõdukalt) määral ja et mõnel patsiendil võib ravi kasulikkus olla kliiniliselt oluline.

Kliiniline ohutus

Käesolevas esildises hinnati tsilostasooli ohutusandmeid, mis pärinesid efektiivsusuuringutest (keskmise pikkusega uuringud), pikaajalisest ohutusuuringust CASTLE ja insuldi ennetamise uuringutest, ning spontaanselt teatatud ja mittesekkuvatest uuringutest pärinevaid kõrvalnähtude teatiseid.

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud olulisi ohutusprobleeme. Kõige sagedamad kõrvalnähud olid peavalu, kõhulahtisus, väljaheite muutused, peapööritus, südamepekslemine ja tahhükardia, mis on kõik juba ravimiteabes esitatud. Samuti ei osutanud uuringutes, sh CASTLE uuringus miski suurenenud suremusele.

CASTLE uuringu põhieesmärk oli hinnata tsilostasooli pikaajalist mõju kõigil põhjustel suremusele. CASTLE uuring hõlmas patsiente, keda raviti kuni 3 aasta vältel. Uuring katkestati enne tähtaja lõppu, sest selles täheldati oodatust väiksemat juhtude esinemise määra ja oodatust suuremat uuringu katkestamise määra. Suremuse riskisuhe (tsilostasool vs. platseebo) oli 0,94 (95% usaldusvahemik: 0,63–1,39).

Kuigi uuringu tulemused ei osutanud võimalikele tõsistele südame rütmihäiretele, teatati spontaansetes teatistes / mittesekkuvates uuringutes väikesest arvust tõsistest juhtudest (ventrikulaarne tahhükardia, QT-intervalli pikenemine EKGs, sh *torsade de pointes*), millest mõned olid tsilostasooli kronotroopse toime tõttu prognoositavad. Inimravimite komitee leidis, et nende juhtude põhjuslikku seost tsilostasooliga on teatiste alusel raske hinnata, võttes eriti arvesse segavat mõju, mida avaldavad patsientide poolt samal ajal kasutatavad ravimid. Siiski märkis inimravimite komitee, et tsilostasooli fosfodiesteraasi (PDE-3) inhibeeriv toime võib tekitada võimalikke ohutusprobleeme, nagu südame rütmihäired, mida võib põhjustada südame puhkeoleku löögisageduse suurenemine (ametlikult heakskiidetud annustes suurendab tsilostasool südame löögisagedust ~5,1 ja ~7,4 löögi võrra minutis). Kliinilistes uuringutes täheldati südamepekslemise ja tahhükardia juhte. Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et tsilostasooli kasutamine on vastunäidustatud patsientidel, kellel on anamneesis südame raske tahhüarütmia, ja et ravimiteabesse tuleb lisada vastavad hoiatused.

Keskmise pikkusega efektiivsusuuringutes täheldati ka teisi kardiovaskulaarseid kõrvalnähte, nagu südamelihase isheemia (südamelihase infarkt, stenokardia, südame pärgarteritõbi), kongestiivne südamepuudulikkus ja hüpotensioon, mille esinemissagedus oli tsilostasoolirühmas suurem kui platseeborühmas. Siiski põhines see erinevus väga väikesel juhtude arvul. Inimravimite komitee märkis, et CASTLE uuringus täheldati veidi suuremat arvu südamepuudulikkuse juhte (tsilostasool 2,9% vs. platseebo 2,4%) ja hüpotensiooni (tsilostasool 0,7% vs. platseebo 0,1%). Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et tsilostasool on vastunäidustatud ebastabiilse stenokardiaga patsientidele ja nendele, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud südamelihase infarkt või tehtud südame pärgarterite operatsioon, ja et ravimiteabesse tuleb lisada vastavad hoiatused.

Tsilostasooli trombotsüütide agregatsiooni pärssiva toime tõttu tuleb käsitleda ka hemorraagiliste juhtude riski. CASTLE uuringus oli hemorraagiliste juhtude esinemissageduse määr tsilostasoolirühmas väiksem kui platseeborühmas ja samal ajal aspiriini kasutanud tsilostasooliga ravitud patsientide alamrühmas ei täheldatud verejooksude esinemissageduse suurenemist. Samas suurendas aspiriini ja klopidoogreeli samaaegne kasutamine tsilostasoolirühmas verejooksu riski võrreldes platseeborühmaga. Seda arvesse võttes otsustas inimravimite komitee, et patsientidel, keda ravitakse kahe või enama trombotsüütide agregatsiooni vastase või hüübimisvastase ravimiga, näiteks aspiriini (atsetüülsalitsüülhape), klopidoogreeli, hepariini, varfariini,

atsenokumarooli, dabigatraani, rivaroksabaani või apiksabaaniga, ei tohi tsilostasooli sisaldavaid ravimeid kasutada.

Tsilostasool metaboliseerub peamiselt CYP3A4 ja CYP2C19 vahendusel ning tal on kaks peamist aktiivset metaboliiti: OPC-13015 (dehüdrotsilostasool, mis on 3–7 korda tugevama toimega kui tsilostasool) ja OPC-13213 (transhüdroksütsilostasool, mis on 2–5 korda nõrgema toimega kui tsilostasool). Arvestades tsilostasooli ekspositsiooni suurenemise võimalust selle samaaegsel kasutamisel koos CYP3A4 ja CYP2C19 inhibiitoritega (nagu erütromütsiin, ketokonasool ja omeprasool), leidis inimravimite komitee, et tsilostasooli kasutamisel on väga suur risk koostoimeteks teiste ravimitega, mis võib suurendada tsilostasooliga seotud riske. Seetõttu peab ravimi omaduste kokkuvõtte sõnastus lõigus 4.5 olema nende riskide osas selgesõnalisem. Samuti soovitas inimravimite komitee samaaegsel kasutamisel koos nimetatud ravimitega vähendada tsilostasooli annust 50 mg-le kaks korda ööpäevas. Kliinilistes uuringutes on näidatud, et see annus on efektiivne patsientidel, kes kasutavad samal ajal CYP3A4 või CYP2C19 inhibiitoreid.

Üldine järeldus

Tsilostasooli kasutamist seostatakse vahelduva lonkamisega patsientidel mõõduka, ent statistiliselt olulise läbitud vahemaa pikenemisega võrreldes platseeboga, mida on kinnitanud ka elukvaliteedi näitajate hindamised. Ohutuse osas olid kliinilistes uuringutes kõige sagedamad kõrvalnähud peavalu, kõhulahtisus, peapööritus, südamepekslemine, perifeersed tursed ja tahhükardia, mis on kõik juba ravimiteabes esitatud. Siiski võib tsilostasooli farmakoloogilise toime alusel eeldada, et see võib mõnel patsiendil põhjustada tõsisemaid südame rütmihäireid. Arvestades tsilostasooli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet, võib see samuti suurendada verejooksu riski. Samas on selle riski põhjuslikkust ja ulatust raske määratleda, sest kliinilised uuringud ei ole seda selgelt näidanud, ning tuleb arvestada ka segavat mõju, mida avaldavad patsientide poolt samal ajal kasutatavad ravimid. Teiste ravimitega (eelkõige CYP3A4 ja CYP2C19 inhibiitoritega) koostoimete riski ja sellest tuleneva suurema kõrvalnähtude riski tõttu on soovitatud vähendada tsilostasooli annust 50 mg-le kaks korda ööpäevas patsientidel, kes kasutavad samal ajal neid ensüüme inhibeerivaid ravimeid.

Arvestades tsilostasooli mõõdukat kasulikkust ja ravimi ohutusprobleeme, on inimravimite komitee arvamusel, et tsilostasooli kasutamine peab piirduma patsientidega, kes saavad ravist kõige enam kasu, st patsientidega, kellel elustiili muutused (suitsetamisest loobumine ja kehaliste harjutuste programmid) ja muud sobivad meetmed ei ole andnud piisavaid tulemusi. Tsilostasooliga ravimise sobivust tuleb hoolikalt hinnata, kaaludes ka kõiki teisi ravivõimalusi, sh revaskulariseerimist.

Inimravimite komitee palvel toimus veebruaris 2013 ajutise eksperdirühma kohtumine. Kõigepealt paluti ekspertidel arutada perifeersete arterite haigusega patsientide standardseid kliinilisi ravivõimalusi, tsilostasooliga ravitavate patsientide iseloomulikke tunnuseid ja tsilostasoolravist saadava kasu kliinilist olulisust. Ekspertide arvates on tsilostasoolist kasu neile vahelduva lonkamisega patsientidele, kes ei tule toime kehaliste harjutuste programmiga, aidamaks neil ületada nn esimese takistuse, et nad saaksid seejärel kehaliste harjutuste abil läbitavat vahemaad pikendada. Ekspertidid leidsid, et tsilostasooli sisaldavate ravimite kasulikkus on küll tagasihoidlik, ent siiski kliiniliselt oluline ja piisav selleks, et taastada mõne patsiendi iseseisvus ja võimaldada neil alustada rehabilitatsiooniprogrammiga. Kõik eksperdid nõustusid, et kolme kuu möödudes tuleb hinnata patsiendi ravivastust ja et ravi võib jätkata üksnes juhul, kui positiivne toime leiab kinnitust. Ekspertidid tunnistasid, et mõnel patsiendil esineb tsilostasooli kasutamisel sageli vähemolulisi kõrvalnähte, aga ükski ekspertidest ei olnud täheldanud olulisi kõrvalnähte. Ekspertirühm märkis, et spontaanselt on teatatud verejooksu juhtudest patsientidel, kes kasutasid peale tsilostasooli ühte või kahte trombotsüütide agregatsiooni vastast ravimit, aga samas vähendab seda kartust vastavate tõendite puudumine avaldatud platseebokontrolliga uuringutes. Siiski nõustusid eksperdid, et kindlasti esineb verejooksu risk kolmikravi korral (tsilostasool koos kahe trombotsüütide agregatsiooni vastase ravimiga), mistõttu sellist kombinatsiooni tuleb vältida. Ekspertidid olid ühisel arvamusel, et CASTLE uuringul oli teatud puudusi (sh ennetähtaegne lõpetamine ja suur katkestamise määr, uuringu piiramine teatud patsiendirühmadega, suure riskiga patsientide väljajätmine ja patsientide arstlik hindamine 6-kuuliste perioodide järel), aga mõned loetletud puudustest on pikaajases IV faasi uuringus paratamatud. Ekspertidid märkisid, et uuringus teatati kõrvalnähtudest vähem, kui oleks võinud oodata. Ekspertide arvates vastasid uuringusse kaasatud patsiendid igapäevases kliinilises praktikas ravitavatele patsientidele, mistõttu ei saa väita, et uuring ei kinnita tsilostasooli ohutust, sest kõigi põhiliste kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate osas täheldati tsilostasooli kasutamisel samasugust ohutustrendi nagu platseebo korral. Kuigi tegemist oli *post hoc* analüüsiga, on asjaolu, et praegu kõigi uute ravimite korral laialdaselt kasutatav oluliste kardiovaskulaarsete juhtude liittulemusnäitaja (MACE – kardiovaskulaarne surm, mittefataalne südamelihase infarkt ja insult) oli tsilostasoolirühmas statistiliselt olulisel määral väiksem kui platseeborühmas, kindel tõend tsilostasooli kardiovaskulaarse ohutuse kohta. Ekspertirühm leidis, et kliinilises praktikas on võimalik hoiduda

ravimi kasutamisest suure kardiovaskulaarse riskiga patsientidel ja et see aitaks vähendada trombotsüütide agregatsiooni vastaste ravimitega koostoime riski (enamik antud rühma kuuluvatest patsientidest saavad tõenäoliselt ravi kahe trombotsüütide agregatsiooni vastase ravimiga). Eksperdirühm suhtus positiivselt ka müügiloo hoidja ettepanekusse vähendada mõnes patsientide alamrühmas soovitatavat annust 50 mg-le kaks korda ööpäevas. Kokkuvõttes oli eksperdirühm arvamusel, et väikese arvu elukvaliteeti halvendava vahelduva lonkamisega patsientide jaoks, kellel on kardiovaskulaarsete haiguste väike risk ja kes ei tule esialgu toime rehabilitatsiooniprogrammiga või kellel ei saa kasutada revaskulariseerimist, võib tsilostasoolil olla raviarsenalis oma koht.

Võttes arvesse kõiki olemasolevaid andmeid tsilostasooli ohutuse ja efektiivsuse kohta ning ajutise eksperdirühma järeldusi, otsustas inimravimite komitee võtta rea meetmeid, sealhulgas piirata ravimi kasutamise näidustust, nähes ette selle määramise teise valiku ravina patsientidele, kellel elustiili muutused (suitsetamisest loobumine ja kehaliste harjutuste programmid) ja muud sobivad meetmed ei ole vahelduva lonkamise sümptomeid piisaval määral vähendanud, ning lisada kolm uut vastunäidustust: patsiendid, kellel on anamneesis raske tahhüarütmia, patsiendid, kes juba saavad ravi kahe või enama trombotsüütide agregatsiooni või hüübimisvastase ravimiga, ning patsiendid, kellel on ebastabiilne stenokardia või kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud südamelihase infarkt või tehtud südame pargarterite operatsioon.

Ravitulemust soovitatakse hoolikalt hinnata 3 kuud pärast ravi alustamist varasema 6 kuu asemel ja ravi tsilostasooliga tuleb lõpetada, kui saavutatud ravitulemus on ebapiisav. Peale selle võivad ravi tsilostasooliga alustada üksnes vahelduva lonkamise ravis kogenud arstid alles pärast seda, kui ravi sobivust tsilostasooliga on hoolikalt hinnatud, kaaludes ka kõiki teisi ravivõimalusi, sealhulgas revaskulariseerimist.

Teiste ravimitega koostoimete riski vähendamiseks on ravimi omaduste kokkuvõttesse lisatud vastavad hoiatused ja patsientidel, kes kasutavad samal ajal CYP3A4 või 2C19 inhibeervaid ravimeid, on soovitatav vähendada tsilostasooli annust 50 mg-le kaks korda ööpäevas.

Ravimiohutuse meetmeid tuleb tõhustada, esitades iga 6 kuu tagant perioodilised ohutusaruanded; lisaks tuleb esitada eraldi ohutusaruanded kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, verejooksudega seotud kõrvalnähtude ja ravimi näidustusevälise kasutamise kohta.

Et tagada kõikide arstide teavitamine ravimi õigest näidustusest, on müügiloo hoidja võtnud järgmised meetmed: arstide proaktiivne teavitamine ravimifirma Otsuka Europe kodulehel, ravimiteabe- ja müügimeeskondade ümberkoolitamine riikides, kus tsilostasooli turustatakse. Inimravimite komitee kiitis ka heaks tervishoiutöötajate teatise, et neid käesoleva esildise tulemustest kiiresti teavitada.

Eelmainitud meetmete efektiivsuse mõõtmiseks nõustus inimravimite komitee kahe ravimikasutuse uuringu läbiviimisega. Esimeses ravimikasutuse uuringus kogutakse lähtetaseme andmeid, et uurida uute tsilostasooli kasutajate iseloomulikke tunnuseid, tsilostasooli kasutamise kestust ja ravi katkestamist. Uuringu eesmärk on ühtlasi kvantifitseerida ravimi näidustusevälist kasutamist, kirjeldada kasutatavaid annuseid ning teha kindlaks meditsiinierialad ja arstid, kes tsilostasooli välja kirjutavad. Teise ravimikasutuse uuringu eesmärk on hinnata kavandatud ravimi omaduste kokkuvõtte muudatuste, arstide teavitamise ja muude riskivähendusmeetmete efektiivsust näidustusevälise kasutamise vähendamise ja ravimi omaduste kokkuvõtte järgimise näol võrreldes lähtetaseme andmetega. Nende uuringute plaan kooskõlastati inimravimite komiteega.

Lisaks nõustus müügiloo hoidja läbi viima toimetehhanismi uuringu, et saada täiendavaid andmeid, kuidas tsilostasool toimib trombotsüütide agregatsioonile kasutamisel koos aspiriini ja klopidoogreeliga ja millised on selle tagajärjed veristusajale. Uuringu lõpparuande kättesaamisel hinnatakse veritsusaja pikenemist tsilostasooli kasutamisel üle uuringuplaanis määratletud vahemiku ja pakutakse selle alusel välja vastavad riskivähendusmeetmed.

Kasu ja riski suhe

Inimravimite komitee otsustas, et tsilostasooli sisaldavate ravimite kasu ja riski suhe maksimaalse läbitud vahemaa ja maksimaalse valuvaba läbitud vahemaa pikendamisel vahelduva lonkamisega (klaudikatsiooniga) patsientidel, kellel ei esine rahuolekuvalu ja kellel puuduvad perifeersetes kudede nekroosile viitavad nähud (perifeersetes arterite haigus, Fontaine'i II staadium), on tavatingimustel kasutamisel endiselt positiivne, kui järgitakse kokkulepituid piiranguid ja hoiatusi ning rakendatakse ravimiteabe muudatusi ja riskivähendusmeetmeid.

Müügiloo tingimuste muutmise alused

Võttes arvesse, et

- inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise tsilostasooli sisaldavate ravimite kohta;
- inimravimite komitee vaatas läbi müügiloo hoidjate kirjalikult ja suuliselt esitatud andmed ning ajutise eksperdirühma kohtumise tulemused;
- inimravimite komitee vaatas läbi kõik andmed tsilostasooli kõrvaltoimete ja kliiniliste uuringute kohta, eelkõige kardiovaskulaarsete juhtude ja verejooksude andmed. Kuigi kliinilised uuringud ei kinnita spontaansetes kõrvaltoimete teadetes tõstatatud ohutusprobleeme, otsustas inimravimite komitee, et ohustatud patsientidel ei saa välistada verejooksu ja mõnede kardiovaskulaarsete juhtude, sealhulgas tahhüarütmiate riski. Samuti järelendas inimravimite komitee, et verejooksu risk on suurem patsientidel, keda ravitakse samal ajal kahe või enama täiendava trombotsüütide agregatsiooni vastase või hüübimisvastase ravimiga. Võttes aluseks tsilostasooli metabolismi, on inimravimite komitee arvamusel, et sellise ravimite kombinatsiooni kasutamisel võivad tekkida koostoimed, mis võivad suurendada tsilostasooliga seotud riske;
- eelnimetatud ohutusprobleemide tõttu leppis inimravimite komitee kokku mitmed riskivähendusmeetmed, sh muudatused ravimiteabes selgesõnalisemate hoiatuste näol, et vähendada verejooksu ja kardiovaskulaarsete juhtude ning teiste ravimitega koostoime riski (ravimi kasutamise vastunäidustus ohustatud patsientidel, annuse kohandamise soovitus, selgesõnaline hoiatus tsilostasoolravi sobivuse hindamiseks). Samuti kiitis inimravimite komitee heaks meetmed, mis tagavad arstide teavitamise ravimi kasutamise tingimustest. Samuti leppis inimravimite komitee kokku ravimikasutuse uuringute korraldamise, et uurida uute tsilostasooli kasutajate iseloomulikke tunnuseid, tsilostasooli kasutamise kestust ja ravi katkestamist ning hinnata seeläbi riskivähendusmeetmete efektiivsust;
- inimravimite komitee otsustas, et tsilostasoolist saadav kasu on mõõdukas; samas on vahelduva lonkamisega patsientidel täheldatud läbitud vahemaa statistiliselt olulist pikenemist võrreldes platseeboga;
- inimravimite komitee on arvamusel, et mõnel patsiendil võib tsilostasoolravi kasulikkus olla kliiniliselt oluline; samas otsustas inimravimite komitee olemasolevate ohutusprobleemide alusel, et on kohane piirata ravimi kasutamine patsientidega, kellel elustiili muutmine ei ole tulemusi andnud, ja soovitada ravi jätkata üksnes patsientidel, kellel täheldatakse pärast esimest 3 kuud selget ravivastust;
- inimravimite komitee otsustas eelöeldut arvesse võttes, et tsilostasooli sisaldavate ravimite kasu ja riski suhe on tavatingimustel kasutamisel positiivne üksnes juhul, kui ravimit kasutatakse teise valiku ravina patsientidel, kellel elustiili muutused ja muud sobivad meetmed ei ole vahelduva lonkamise sümptomeid piisaval määral vähendanud, ning juhul, kui võetakse kokkulepitud riskivähendusmeetmeid, sh muudatused ravimiteabes.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta I lisas loetletud tsilostasooli sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi vastavalt III lisas esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe muudatustele ning IV lisas esitatud tingimustel.