

24. kesäkuuta 2013
EMA/423411/2013

Euroopan lääkevirasto suosittelee silostatsolia sisältävien lääkkeiden käytön rajoittamista

Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea (CHMP) suosittelee 22. maaliskuuta 2013, että silostatsolia sisältävien katkokävelyn hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden käyttö on rajoitettava uusilla toimenpiteillä siihen potilasjoukkoon, jolle lääkkeestä on kliinistä hyötyä. Näin pienennetään merkittäviä riskejä. Katkokävely on sairaus, jossa säärilihasten huono verenkierto aiheuttaa kipua ja vaikuttaa kävelykykyyn.

Suosituksia tehtiin sen jälkeen, kun oli arvioitu tämänhetkinen näyttö, joka viittasi siihen, että näiden lääkkeiden vaatimaton hyöty (esimerkiksi kyky pidentää potilaan kävelemää matkaa), on niiden riskejä (erityisesti sydämeen vaikuttavien sivuvaikutusten tai vakavan verenvuodon riskiä) suurempi vain pienessä potilasalaryhmässä.

Silostatsolia sisältäviä lääkkeitä on saatavana Euroopan unionissa kauppanimillä Pletal ja Ekistol.

Komitea suosittelee, että silostatsolia tulee käyttää ainoastaan niillä potilailla, joiden oireet eivät ole parantuneet huolimatta elintapojen muutoksista, jotka käsittävät liikunnan, terveellisen ruokavalion ja tupakoinnin lopettamisen. Silostatsolia eivät saa käyttää myöskään ne potilaat, joilla on ollut vakava takyarytmia (sydämen nopea epänormaali rytmi), äskettäin sairastettu epästabili angina pectoris tai sydänkohtaus tai joille on tehty ohitusleikkaus, eivätkä ne potilaat, jotka käyttävät kahta tai useampaa verihiutaleiden yhteenliittymistä ehkäisevää lääkettä tai hyytymisenestoläkettä, kuten aspiriinia tai klopidoogreelia.

Lääkäreiden on arvioitava potilaiden tilanne seuraavalla sovitulla vastaanottoajalla ja arvioitava silostatsolihoitoa jatkamista.

Yksityiskohtaiset suositukset potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille on esitetty jäljempänä.

Espanjan lääkevirasto (AEMPS) pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan nämä lääkkeet sen jälkeen, kun oli saatu ilmoituksia monista vakavista epäillyistä sivuvaikutuksista, etenkin sydämeen kohdistuvista vaikutuksista ja vakavista verenvuototapauksista.

Ennen kuin lääkevalmistekomitea antoi suosituksensa, se tutki näitä lääkkeitä markkinoivien yhtiöiden toimittamat saatavilla olevat tiedot kliinisistä tutkimuksista näiden lääkkeiden hyödyistä ja riskeistä, sekä tiedot, jotka olivat peräisin tieteellisestä kirjallisuudesta, epäillyistä sivuvaikutuksista tehdyistä ilmoituksista, markkinoille tulon jälkeisistä tutkimuksista ja kokeellisista tutkimuksista. Lisätietoja tutkimuksista ja lääkevalmistekomitean päätelmistä on jäljempänä.

Lääkevalmistekomitean suositus lähetettiin Euroopan komissiolle, joka hyväksyi sen ja teki asiasta koko Euroopan unionia laillisesti sitovan päätöksen 24. kesäkuuta 2013.

Tietoa potilaille

- Silostatsolilla hoidetaan katkokävelyä. Se on sairaus, jossa kävelemisestä tulee kivuliasta ja vaikeaa säärtien verisuonten verenkierto-ongelmien vuoksi. Silostatsolia sisältäviä lääkkeitä on saatavana Euroopan unionin alueella kauppanimillä Pletal ja Ekistol.
- Virasto on suositellut joitakin rajoituksia silostatsolin käyttöön. Jos käytät silostatsolia sisältäviä lääkkeitä, varaa lääkärillesi aika (ei-kiireellinen) hoitosi arvioimiseksi.
- Lääkärisi neuvoo, pitääkö sinun jatkaa silostatsolin käyttöä vai lopettaa se vai muuttaa ottamaasi annosta. Neuvot vaihtelevat potilaskohtaisesti monien tekijöiden mukaan. Niitä ovat esimerkiksi elintapavalinnat, jotka voivat parantaa tilaasi, tieto siitä, ovatko kävelyyn liittyvät oireesi parantuneet silostatsolin käytön jälkeen ja onko sinulla ollut hiljattain sydänongelmia, ja muut käyttämäsi lääkkeet.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava näitä suosituksia:

- Silostatsolia saa käyttää katkokävelyn hoitoon, kun elintapojen muutokset (mukaan lukien tupakoinnin lopettaminen ja liikuntaohjelmat) ja muut asianmukaiset toimet eivät ole aikaansaaneet riittävää hyötyä.
- Hoidon saavat aloittaa vain lääkärit, jotka ovat saaneet kokemusta katkokävelyn hoidosta, ja hoidon teho on arvioitava kolmen kuukauden kuluttua. Hoito on lopetettava potilailta, joiden osalta kliinisesti merkittävää hyötyä ei ole osoitettu.
- Silostatsolia ei saa antaa potilaille, joilla on epästabiili angina pectoris tai joilla on ollut sydäninfarkti tai joille on tehty sepelvaltimotoimenpide (PCI) kuuden viime kuukauden aikana, eikä myöskään potilaille, joilla on ollut vakava takyarytmia.
- Silostatsolia ei saa antaa potilaille, jotka käyttävät sekä aspiriinia että klopidoogreelia tai muuta kahden tai useamman verihiutaleiden yhteenliittymistä estävän lääkkeen tai hyytymisenestolääkkeen yhdistelmää.
- Lääkkeen määrääjien on oltava perillä silostatsoliin liittyvien yhteisvaikutusten riskistä; sen annosta on pienennettävä potilailla, jotka käyttävät CYP3A4:n tai CYP2C19:n vahvoja estäjiä.
- Muiden terveydenhuollon ammattilaisten on ohjattava potilaat lääkkeen määränneen lääkärin vastaanotolle tarvittaessa.

Kohdassa "All documents" on kaikki lääkäreille ja potilaille tarkoitettuihin tietoihin tehdyt muutokset.

Lisätietoja arvioinnista:

Viraston suositukset perustuvat lääkevalmistekomitean arviointiin, jossa tarkasteltiin silostatsolin hyödyistä ja riskeistä saatavilla olevia tietoja.

- Silostatsolin on osoitettu pidentävän kävelymatkaa jonkin verran lumelääkkeeseen verrattuna. Yhdeksän tehokkuustutkimuksen (joihin osallistui 3 122 potilasta) yhdistetyistä yksittäisten

potilaiden tiedoista tehty meta-analyysi osoitti, että lähtötilanteeseen verrattuna kävelymatka piteni prosentuaalisesti keskimäärin 59,4 %, kun lumelääkettä saaneiden vastaava osuus oli 24,3 %. Tämä vastaa kävelymatkan absoluuttista pitenemistä 87,4 metriä ja 43,7 metriä (lähtötilanteen matkasta, joka oli noin 133 metriä). Lääkevalmistekomitea katsoi, että tämän hyödyn suuruusluokka oli kliinisesti tärkeä tietyille potilasalaryhmälle ja että hoitovastetta voidaan arvioida asianmukaisesti kolmen kuukauden hoidon jälkeen.

- Turvallisuuteen liittyvät tiedot, jotka on saatu miltei 14 000 ilmoituksesta epäillyistä haittavaikutuksista (kun maailmanlaajuinen altistus on yli kuusi miljoonaa potilasvuotta) ja ei-interventiotutkimusten 4 000 tapahtumasta, vahvistivat silostatsolin haittavaikutusprofiilin, joka tunnettiin kliinisten tutkimusten perusteella. Verenvuototapausten osuus spontaaneista ilmoituksista oli noin 8 %. Yleisimmät ilmoitetut kardiovaskulaariset tapahtumat olivat sydämentykytykset ja takykardia (kummankin osuus noin 5 % kaikista spontaaneista ilmoituksista).
- Silostatsolin pitkäaikaista kardiovaskulaarista turvallisuutta tutkittiin markkinoille tulon jälkeen toteutetussa CASTLE-tutkimuksessa¹. Se oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumelääkevertailu tutkimus, johon osallistui 1 439 potilasta, joille annettiin 100 mg silostatsolia kahdesti päivässä (tai tarvittaessa pienempi annos 50 mg kahdesti päivässä) tai lumelääkettä. Tutkimus, jossa tarkasteltiin mistä tahansa syystä johtuvaa kuolleisuutta ensisijaisena päätetapahtumana, lopetettiin kesken (noin kolmen vuoden kuluttua), koska molemmissa ryhmissä oli paljon tutkimuksen keskeyttäneitä (397 yhteensä 721 silostatsolipotilaasta ja 391 yhteensä 718 lumelääkepotilaasta) ja koska kuolleisuusaste oli paljon odotettua pienempi. Silostatsoliryhmässä oli 49 kuolemantapausta, joista 12 johtui sydänperäisistä häiriöistä. Lumelääkeryhmässä kuolemantapauksia oli 52, joista 13 oli sydänperäisiä. Kun tarkasteltiin sydänperäisen sairastuvuuden (sepelvaltimo- ja aivoverenkiertotapahtumat) ja kuolleisuuden yhdistelmäpäätetapahtumaa, silostatsoliin liittyviä tapahtumia oli 135 ja lumelääkkeeseen liittyviä 153. Vaikka tutkimuksen rakenne ja ennenaikainen päättäminen rajoittavat päätelmien tekemistä, nämä tulokset ovat jossain määrin vakuuttavia silostatsolin kardiovaskulaarisen turvallisuuden kannalta.
- Saatavilla olevien tietojen analyysi viittaa siihen, että verenvuodon riski on suurentunut, kun silostatsolia annetaan sekä aspiriinia että klopidogreelia käyttäville potilaille. Näytön mukaan kuitenkin silostatsoli pelkästään tai yhden muun verihiutaleiden toimintaa estävän lääkkeen kanssa annettuna ei lisää verenvuodon riskiä.

Loppupäätelmänään lääkevalmistekomitea totesi, että vaikka silostatsolin keskimääräinen teho on vaatimaton, on pieni ryhmä potilaita, joille se on kliinisesti merkittävää etenkin siksi, että se auttaa heitä liikuntaohjelmien aloittamisessa. Vaikka epäillyistä haittavaikutuksista tehdyt ilmoitukset ovat antaneet aihetta joihinkin turvallisuuteen liittyviin huolenaiheisiin, niille ei ole löytynyt vahvistusta kliinisen tutkimuksen tiedoista (mukaan luettuna CASTLE-tutkimus), ja suuren riskin potilaat on mahdollista seuloa kliinisessä käytännössä. Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli muutamia toimenpiteitä, joiden tarkoituksena on kohdistaa silostatsolin käyttö siihen potilaspopulaatioon, jolle siitä on todennäköisimmin hyötyä ja jolla sivuvaikutusten riski on pieni.

Viite:

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.

Lisätietoja lääkkeestä

Silostatsoli on lääke, jota käytetään pidentämään kävelymatkaa potilailla, jotka kärsivät perifeerisestä valtimotaudista (raajojen valtimoiden ahtautuminen ja kapeutuminen, mikä johtaa verenkierron heikkenemiseen) johtuvasta katkokävelystä.

Silostatsolia sisältäviä lääkkeitä on hyväksytty Euroopan unionissa kansallisten menettelyjen kautta vuodesta 2000 alkaen, ja niitä on saatavilla Espanjassa, Italiassa, Ranskassa, Ruotsissa, Saksassa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa kauppanimillä Pletal ja Ekistol.

Silostatsoli vaikuttaa estämällä entsyymiä nimeltä fosfodiesteriäsi tyyppi 3, jota on valtimoiden seinissä. Se osallistuu erilaisiin verenkiertoon vaikuttaviin prosesseihin, esimerkiksi verihiutaleiden aggregaatioon (kasaantumiseen) ja valtimoiden supistumiseen. Entsyymien toiminnan estäminen vähentää näitä toimia, jolloin verenkierto paranee ja potilaat voivat kävellä pidemmälle ilman toimintakykyä heikentävää kipua.

Lisätietoja menettelystä

Silostatsolin arviointi aloitettiin Espanjan pyynnöstä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla.

Espanjan lääkevirasto (AEMPS) lääkevalmistekomiteaa toteuttamaan silostatsolin hyöty-riskisuhteen täydellisen arvioinnin ja antamaan lausunnon siitä, tuleeko silostatsolia sisältävien lääkkeiden myyntiluvat säilyttää, tuleeko niitä muuttaa vai tuleeko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan Euroopan unionissa.

Pyyntöön oli liitetty Espanjan virastoon lähetettyjä ilmoituksia vakavista sydämeen kohdistuvista haittavaikutuksista, mukaan lukien kuolemaan johtaneet sydänkohtaukset, angina pectoris ja rytmihäiriöt sekä vakavat verenvuototapaukset, joihin sisältyi myös aivoverenvuotoja. Monet potilaista, joille lääkettä määrättiin, olivat paljon vanhempia ja käyttivät enemmän lääkkeitä kuin ne, joilla lääkettä alun perin testattiin ennen markkinoille saattamista. Tämä saattaa selittää sivuvaikutusten riskin lisääntymisen. Oli myös näyttöä siitä, että näistä potilaista monien oli lopetettava lääkkeen käyttö. Lisäksi hoidosta koituva hyöty oli vaatimatonta.

Lääkevalmistekomitean lausunto toimitettiin Euroopan komissiolle, joka teki lopullisen päätöksen, jolla lausunto hyväksyttiin, 24. kesäkuuta 2013.