

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee silostatsolia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Silostatsoli on dihydrokinolinonijohdannainen, joka kuuluu farmakoterapeuttiseen ryhmään antitromboottiset (verisuonitukkeumia ehkäisevät) aineet, verihituleiden kasaantumista ehkäisevät aineet hepariinia lukuun ottamatta. Silostatsoli on dihydrokinolinonijohdannainen, joka estää syklisen adenosinimonofosfaatin (cAMP) fosfodiesteriä ja ehkäisee näin cAMP:n hajoamista ja lisää cAMP:n määrää verihituleissa ja verisuonissa. Tämä estää verihituleiden aktivoitumista ja kasaantumista ja ehkäisee protromboottisten inflammatoristen ja vasoaktiivisten aineiden vapautumista. Silostatsolin verisuonia laajentavat vaikutukset voivat aiheutua myös cAMP:n lisääntymisestä. Se estää myös verisuonten sileiden lihassolujen kasvua, vähentää triglyseridejä ja lisää HDL-kolesterolia.

Euroopassa silostatsolivalmisteiden käyttöaiheeksi on hyväksytty pisimmän ja kivuttoman kävelymatkan parantaminen katkokävelystä kärsivillä potilailla, joilla ei esiinny kipuja levossa ja joilla ei ole havaittavissa perifeeraalisten kudosten nekroosia (ääreisvaltimotauti (PAD), vaihe II Fontainen luokituksen mukaan).

Tämä 31 artiklan mukainen lausuntomenettely käynnistettiin Espanjan aloitteesta. Espanja esitti pyyntönsä tarkasteltuaan ilmoituksia silostatsolin turvallisuudesta 18 ensimmäisen myyntikuukauden ajalta Espanjasta (silostatsolille myönnettiin Espanjassa myyntilupa vuonna 2008). Espanjan viranomaisten suurimmat huolenaiheet liittyivät ilmoituksiin kardiovaskulaarisista reaktioista (muun muassa kuolemaan johtaneista sydäninfarkteista sekä angina pectoris- ja rytmihäiriötapauksista), hemorragiareaktioista ja lääkkeiden yhteisvaikutuksista. Espanjassa yhdellä alueella tehdyssä lääkkeenkäyttötutkimuksessa havaittiin, että silostatsolia saaneet potilaat olivat iäkkäämpiä ja heillä oli enemmän samanaikaisia lääkehoitoja kuin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla. Siksi Espanja pyysi lääkevalmistekomiteaa / Euroopan lääkevirastoa (EMA) antamaan direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausunnon siitä, pitäisikö silostatsolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupa säilyttää, keskeyttää tai peruuttaa tai pitäisikö sitä muuttaa.

Kliininen teho

Silostatsolin tehoa on arvioitu 14 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yli 4 000 katkokävelypotilasta. Tutkimuksista kahdeksan oli kaksoissokkoutettuja kontrolloituja vaiheen III tutkimuksia, joista kahdessa verrattiin silostatsolin, vaikuttavan vertailuvalmisteen (pentoksifyylliini) ja lumelääkkeen tehoa 24 viikon ajan. Lisäksi yhdessä IV vaiheen kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tehokkuustutkimuksessa (PACE-tutkimuksessa) käytettiin vertailuvalmisteenä pentoksifyylliiniä. Näissä yhdeksässä tehokkuustutkimuksessa yhteensä 3 122 satunnaistettua potilasta sai ainakin yhden annoksen tutkittavaa valmistetta. Ensisijaisena päätetapahtumana näissä yhdeksässä tehokkuustutkimuksessa (keskipitkän aikavälin tutkimuksissa) oli pisin kävelymatka (absoluuttinen katkokävelymatka, ACD), joka mitattiin juoksumatolla tehdyssä kokeessa. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kivuton kävelymatka (katkokävelyn alkamismatka, ICD), joka mitattiin juoksumatolla tehdyssä kokeessa, sekä elämänlaatua koskevat arvioinnit.

Tutkimusprotokollissa ennalta määritetty ensimmäinen analyysi osoitti, että silostatsolia 100 mg (b.i.d.) saaneiden potilaiden kävelymatka oli tilastollisesti merkitsevästi pitempi lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna. Kaikissa yhdeksässä tutkimuksessa piste-estimaatit osoittivat 100 mg:n silostatsoliannoksen (b.i.d.) olevan lumelääkettä tehokkaampi, ja kuudessa tutkimuksessa yhdeksästä analyysi osoitti silostatsolin olevan tilastollisesti lumelääkettä parempi.

Näiden tutkimusten yhdistetty meta-analyysi, jossa käytettiin silostatsolin ja lumelääkkeen osalta geometristen keskiarvojen LOG-suhdetta (ACD viimeisellä käynnillä / ACD lähtötilanteesta), osoitti hoidon tehon olevan ACD:n osalta 1,15 (95 prosentin luottamusväli: 1,11–1,19).

Kaikissa tehokkuustutkimuksissa silostatsoli paransi ACD:tä prosentuaalisesti enemmän kuin lumelääke, ja kuudessa tutkimuksessa yhdeksästä ero oli tilastollisesti merkitsevä. Yksittäisissä tutkimuksissa silostatsoli paransi tuloksia 28–100 prosenttia ja lumelääke puolestaan (–10)–(+42) prosenttia. Lumelääkkeeseen verrattuna silostatsolihoito lisäsi kävelymatkaa lähtötilanteesta 35 prosenttia enemmän. Toissijaisia päätetapahtumia koskevat tulokset olivat johdonmukaiset ACD:hen liittyvien tulosten kanssa.

Silostatsolin vaikutus juoksumatolla mitattuihin absoluuttisiin kävelymatkoihin (ilmaistuna absoluuttisena lisäyksenä lähtötilanteen kävelymatkoista) vaihteli +23 metristä +109 metriin, kun taas lumelääkkeen vaikutus vaihteli –2 metristä +65 metriin. Myös yhdeksän tutkimuksen painotettujen keskiarvojen erotuksen (WMD) meta-analyysi osoitti silostatsolin olevan kaikissa

tutkimuksissa johdonmukaisesti tehokas. WMD:n perusteella silostatsoli (100 mg b.i.d.) lisäsi kävelymatkaa lähtötilanteesta keskimäärin 87,4 metriä ja lumelääke 43,7 metriä ($p < 0,0001$). Lähtötilanteessa keskimääräinen kävelymatka oli noin 133 metriä, joten silostatsolilla saatiin aikaan 66 prosentin parannus. Lääkevalmistekomitea pani merkille, että tasaisella maalla kävelymatka kasvaa todennäköisesti enemmän kuin juoksumatolla, sillä juoksumatto oli asetettu kaltevaan asentoon (ylämäkiasentoon).

Arvioinnissa otettiin huomioon elämänlaadun arvioinneista ja hoitovastetta saaneiden potilaiden analyyseistä saadut tiedot, sillä niiden perusteella saadaan jonkinlainen käsitys hoidon tehon kliinisestä merkityksestä. Asiaa mutkistaa se, että hyöty, jonka potilaat saavat hoidosta, todennäköisesti vaihtelee sen mukaan, miten vaikeita heidän katkokävelyoireensa ovat. Terveyttä koskevasta lyhyestä haastattelututkimuksesta (SF-36) ja kävelyn heikentymistä koskevasta kyselylomakkeesta (WIQ) saatujen potilaiden vastausten yhdistetyt meta-analyysit osoittivat, että lumelääkkeeseen verrattuna silostatsoli vaikutti SF-36:ssa fyysiseen toimintakykyyn ja fyysisen osion pisteisiin merkittävästi ja paransi lisäksi WIQ-lomakkeessa kävelynopeutta ja -matkaa koskevia pisteitä huomattavasti. Potilaista, jotka olivat tutkimuksessa mukana sen loppuun asti, silostatsolia saaneilla potilailla ilmeni hoitovaste useammin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (39,6 prosenttia vs. 26,3 prosenttia), kun hoitovasteeksi luokiteltiin kävelymatkan kasvaminen lähtötilanteesta vähintään 50 prosenttia.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että silostatsolilla on tilastollisesti merkitsevä joskin vaatimaton vaikutus katkokävelystä kärsivien potilaiden kävelymatkoihin ja että joidenkin potilaiden saama hyöty voi olla kliinisesti merkittävä.

Kliininen turvallisuus

Arvioinnissa käsiteltiin tehokkuustutkimuksista (keskipitkän aikavälin tutkimuksista), pitkän aikavälin CASTLE-turvallisuustutkimuksesta ja aivohalvauksen ehkäisyä koskevista tutkimuksista saatuja tietoja silostatsolin turvallisuudesta sekä spontaaneista lähteistä saatuja tapauskohtaisia raportteja ja ei-interventionaalisia tutkimuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu merkittäviä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Tavallisimpia haittavaikutuksia olivat muun muassa päänsärky, ripuli, ulosteen muutokset, huimaus, sydämentykytykset ja takykardia, jotka mainittiin jo tuotetiedoissa. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu merkkejä kuolleisuuden kasvusta, ei myöskään CASTLE-tutkimuksessa.

CASTLE-tutkimuksen päätavoitteena oli arvioida silostatsolin vaikutusta kaikista syistä johtuvaan kuolleisuuteen pitkällä aikavälillä. CASTLE-tutkimukseen osallistuneita potilaita hoidettiin jopa kolmen vuoden ajan. Tutkimus lopetettiin ennen aikaisesta, koska tapahtuma-aste oli odotettua alhaisempi ja tutkimuksen keskeyttäneiden potilaiden osuus oli odotettua suurempi. Kuolleisuuden riskisuhde (silostatsoli vs. lumelääke) oli 0,94 (luottamusväli 95 prosenttia [0,63–1,39]).

Kliinisten tutkimusten tulokset eivät osoittaneet mitään merkkejä vakavista sydämen rytmihäiriötapahtumista, mutta spontaaneista lähteistä / ei-interventionaalisista tutkimuksista ilmeni pieni määrä vakavia tapahtumia (kammiotakykardia, QT-ajan piteneminen sydänsähkökäyrässä, mukaan luettuna kääntyvien kärkien takykardia (TdP)), ja näistä osan katsottiin sopivan yhteen silostatsolin kronotrooppisten vaikutusten kanssa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että näissä raporteissa kausaalisuutta oli vaikea arvioida varsinkin potilaiden perussairauksien sekoittavan vaikutuksen vuoksi. Silostatsolin vaikutukseen fosfodiesteri-3-estäjänä (PDE-3) havaittiin kuitenkin liittyvän mahdollinen turvallisuutta koskeva huolenaihe, joka liittyy sydämen leposykkeen noususta mahdollisesti aiheutuviin rytmihäiriöihin (silostatsolin on osoitettu nostavan sallittuina annoksina sykettä noin 5,1 ja noin 7,4 lyöntiä minuutissa). Sydämentykytykset ja takykardia dokumentoitiin tarkasti kliinisissä tutkimuksissa. Tältä pohjalta lääkevalmistekomitea katsoi, ettei silostatsolia pidä antaa potilaille, joilla on ollut vakava takyarytmia, ja että tuotetietoihin pitäisi lisätä varoituksia.

Keskipitkän aikavälin kliinisissä tehokkuustutkimuksissa havaittiin myös muita merkittäviä haittavaikutuksia, kuten sydänlihaskemiamia (sydänlihaksen tulehdus, angina pectoris, sepelvaltimotauti), sydämen vajaatoiminta ja hypotensio, joita esiintyi silostatsolia saaneessa ryhmässä useammin kuin lumelääkettä saaneessa ryhmässä. Nämä vaikutukset liittyivät kuitenkin pieneen määrään tapahtumia. CASTLE-tutkimuksessa havaittiin, että silostatsoliin liittyi lumelääkkeeseen verrattuna hieman enemmän sydämen vajaatoimintaa (silostatsoli: 2,9 prosenttia vs. plasebo: 2,4 prosenttia) ja hypotensiota (silostatsoli: 0,7 prosenttia vs. lumelääke: 0,1 prosenttia). Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, ettei silostatsolia pidä antaa potilaille, joilla on epävakaa angina pectoris, joilla on ollut sydäninfarkti viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana tai joille on tehty sepelvaltimotoimenpide viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana, ja että tuotetietoihin pitäisi sisällyttää lisävaroitusta.

Silostatsolin verihäiriötoimintaa ehkäisevät vaikutukset herättivät myös huolta verenvuotoreaktioista. CASTLE-tutkimuksessa havaittiin, että verenvuototapahtumia esiintyi silostatsolia saaneiden ryhmässä vähemmän kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä, eikä aspiriinin samanaikainen käyttö lisännyt verenvuodon yleisyyttä silostatsolia saaneiden alaryhmässä. Aspiriinin ja klopidoogreelin samanaikainen käyttö lisäsi kuitenkin verenvuotoriskiä silostatsoliryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Ottaen huomioon tämän lääkevalmistekomitea katsoi, ettei silostatsolia sisältäviä valmisteita pidä antaa potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kahta tai useampaa verihäiriötoimintaa tai veren hyytymistä estävää ainetta (esimerkiksi aspiriinia eli asetyyliisalisyylihappoa, klopidoogreelia, hepariinia, varfariinia, asenokumarolia, dabigatraania, rivaroksabaania tai apiksabaania).

Silostatsoli metaboloituu pääasiassa CYP3A4- ja CYP2C19-entsyymien vaikutuksesta. Sillä on kaksi pääasiallista aktiivista metaboliittia: OPC-13015 (dehydro-silostatsoli, joka on 3–7 kertaa väkevämpää kuin silostatsoli) ja OPC-13213 (trans-hydroksi-silostatsoli, joka on 2–5 kertaa miedompaa kuin silostatsoli). Koska CYP3A4- ja CYP2C19-estäjien (kuten erytromysiinin, ketokonatsolin ja omepratsolin) samanaikainen käyttö lisää altistusta silostatsolille, lääkevalmistekomitea katsoi, että yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä silostatsoliin liittyviä riskejä, on suuri. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedon kohdan 4.5 sanamuotoa pitäisi vahvistaa. Lääkevalmistekomitea suosittelee myös silostatsoliannoksen pienentämistä 50 mg:aan (b.i.d.), kun silostatsolia käytetään samanaikaisesti tällaisten lääkkeiden kanssa. Tämän pienemmän annoksen on osoitettu olevan kliinisesti tehokas CYP3A4- tai CYP2C19-estäjää käyttävillä potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Johtopäätökset

Silostatsoli kasvattaa katkokävelypotilaiden kävelymatkaa vähän mutta tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin, ja tämä tulos on vahvistettu myös elämänlaatua koskevilla mittauksilla. Turvallisuuden osalta kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että tavallisimpia haittavaikutuksia ovat päänsärky, ripuli, huimaus, sydämentykytys, perifeerinen ödeema ja takykardia, jotka on lueteltu tuotetiedoissa. Silostatsolin farmakologiset vaikutukset viittaavat kuitenkin siihen, että se voi aiheuttaa joillekin potilaille vakavampia sydämen rytmihäiriöitä. Lisäksi verihäiriötoimintaa ehkäisevien vaikutusten vuoksi silostatsolin odotetaan lisäävän verenvuotoriskiä. Tämän riskin kausaalisuutta ja suuruusluokkaa on kuitenkin vaikea kvantifioida, koska kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu selviä merkkejä näistä ja koska lääkityksellä, jota potilaat saavat samanaikaisesti perussairauksiinsa, on sekoittava vaikutus. Huolenaiheisiin, jotka koskevat yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden (erityisesti CYP3A4- ja CYP2C19-estäjien) kanssa sekä haittavaikutusten riskin mahdollista kasvua, on vastattu suosittelemalla annoksen pienentämistä 50 mg:aan (b.i.d.), kun potilaalla on kyseisiä entsyymejä estävä samanaikainen lääkitys.

Koska silostatsolin tuottama hyöty on vähäinen ja koska sen turvallisuuteen liittyy huolenaiheita, lääkevalmistekomitea katsoo, että silostatsolia pitäisi antaa vain niille, jotka hyötävät hoidosta eniten, eli potilaille, jotka eivät ole hyötäneet riittävästi elämäntapojen muuttamisesta (tupakoinnin lopettamisesta ja liikunnasta) ja muista asianmukaisista toimenpiteistä. Silostatsolihoitoon soveltuvuutta pitäisi arvioida huolella muiden hoitovaihtoehtojen, kuten revaskularisaation, ohella.

Ad hoc -asiantuntijaryhmä piti kokouksen helmikuussa 2013 lääkevalmistekomitean pyynnöstä. Asiantuntijat kutsuttiin ensin keskustelemaan perifeerisen ahtauttavan valtimosairauden (PAOD) nykyisestä kliinisestä vakiohoidosta, silostatsolilla hoidettujen potilaiden ominaisuuksista ja silostatsolin hyödyn kliinisestä merkityksestä. Asiantuntijat katsoivat silostatsolin hyödyttävän potilailta, joilla esiintyy rajoittavaa katkokävelyä ja jotka eivät kykene noudattamaan liikuntaohjelmaa, sillä se auttaa heitä ylittämään ”ensimmäisen esteen”, minkä jälkeen he voivat pidentää kävelymatkaansa liikunnan avulla. Asiantuntijat totesivat, että silostatsolivalmisteiden hyöty on vähäinen mutta kliinisesti merkittävä ja riittävän suuri palauttaakseen joidenkin potilaiden riippumattomuuden ja auttaakseen heidät kuntoutuksessa alkuun. Kaikki olivat yhtä mieltä siitä, että potilaan hoitovastetta pitäisi arvioida kolmen kuukauden kuluttua ja hoitoa pitäisi jatkaa vain, jos hoitovaste on myönteinen. Asiantuntijat myönsivät, että osalla potilaista esiintyy tavallisesti lieviä haittavaikutuksia, mutta yksikään asiantuntija ei ollut havainnut huomattavia haittavaikutuksia. Asiantuntijat panivat merkille spontaanit ilmoitukset verenvuodosta, kun silostatsolia käytetään yhdessä yhden tai kahden verihäiriötoimintaa estävän lääkkeen kanssa, mutta näytön puuttuminen julkaistuista lumelääkekontrolloiduista tutkimuksista vakuutti heidät. He panivat kuitenkin merkille, että kolmoishoitoon liittyy verenvuodon riski ja että kolmoishoitoa (silostatsolia ja kahta verihäiriötoimintaa estävää lääkettä) pitäisi välttää. Asiantuntijat olivat yhtä mieltä siitä, että CASTLE-tutkimukseen liittyi joitakin rajoituksia (muun muassa tutkimuksen lopettaminen varhain ja suuri keskeytysaste, tutkimuksen rajoittuminen tiettyihin potilasryhmiin, suuren riskin potilaiden jättäminen pois tutkimuksesta sekä se, että

kuuden kuukauden ajanjaksolla potilaita arvioivat heidän omat lääkäriinsä), mutta osaa niistä saatettiin odottaa tällaisessa vaiheen IV pitkäaikaistutkimuksessa. Asiantuntijat panivat merkille, että haittavaikutuksia oli ilmoitettu odotettua vähemmän. Asiantuntijat katsoivat, että tutkimukseen osallistuneet potilaat edustivat kohtuullisesti todellista tilannetta ja että olisi ollut vaikeaa väittää, ettei tutkimus ollut vakuuttava. Asiantuntijat olivat yhtä mieltä siitä, että silostatsoli on osoittautunut merkittävien kardiovaskulaaristen päätetapahtumien osalta johdonmukaisesti yhtä turvalliseksi kuin lumelääke. Post hoc -analyysistä huolimatta vahvaksi osoitukseksi kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta koettiin se, että uusia lääkkeitä koskevissa tutkimuksissa nykyisin hyväksytyt merkittävät kardiovaskulaariset haittatapahtumat (kardiovaskulaarinen kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja aivohalvaus) olivat hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi vähäisempiä. Ryhmä katsoi, että suuren kardiovaskulaarisen riskin potilaat oli käytännössä mahdollista jättää pois ja että tämä rajoittaisi myös lääkkeen yhteisvaikutuksen riskiä verihutaleiden toimintaa estävien aineiden kanssa (sillä useimmat näihin ryhmiin kuuluvat potilaat saivat verihutaleiden toimintaa estävää kaksoislääkitystä). Ryhmä suhtautui myönteisesti myyntiluvan haltijoiden ehdotukseen siitä, että annosta suositeltaisiin pienennettäväksi 50 mg:aan (b.i.d.) joidenkin potilasryhmien kohdalla. Kaiken kaikkiaan ryhmä katsoi lääkkeen voivan hyödyttää pientä joukkoa potilaita, joilla samanaikaisten sydän- ja verisuonitautien riski on vähäinen, joilla esiintyy rajoittavaa katkokävelyä ja jotka eivät kykene noudattamaan liikuntaan perustuvaa ensivaiheen kuntoutusohjelmaa tai joille ei voida tehdä revaskularisaatiota.

Ottaen huomioon kaikki saatavana olevat tiedot silostatsolin turvallisuudesta ja tehokkuudesta sekä ad hoc -asiantuntijaryhmän kokouksessa tehty johtopäätökset lääkevalmistekomitea on päättänyt joistakin toimenpiteistä, kuten käyttöaiheen rajoittamisesta ”vaihtoehtoiseksi hoidoksi potilailla, joilla elintapojen muutokset (kuten tupakoinnin lopettaminen ja [valvottu] liikunta) ja muut asianmukaiset toimenpiteet eivät ole parantaneet riittävästi katkokävelyoireita”, sekä kolmen uuden vasta-aiheen käyttöönotosta. Nämä vasta-aiheet koskevat potilaita, joilla on ollut vakava takyarytmia, potilaita, joita hoidetaan samanaikaisesti kahdella tai useammalla verihutaleiden toimintaa tai veren hyytymistä estävällä aineella, ja potilaita, joilla on epävakaa angina pectoris, joilla on ollut sydäninfarkti viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana tai joille on tehty sepelvaltimotoimenpide viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana.

Nyt suositellaan myös hoidon onnistumisen tarkempaa seurantaakin kolmen kuukauden kuluttua kuuden kuukauden sijasta, jotta silostatsolihoito voitaisiin keskeyttää, ellei hoidon teho ole riittävä. Lisäksi suositellaan, että silostatsolihoito aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta katkokävelyn hoitamisesta, kun silostatsolihoitoon soveltuvuutta on harkittu huolellisesti muiden hoitovaihtoehtojen, kuten revaskularisaation, ohella.

Lääkkeiden metabolisten yhteisvaikutuksen riskin minimoimiseksi valmisteyhteenvetoon on lisätty varoituksia, ja suosituksena on nyt pienentää annosta 50 mg:aan (b.i.d.), jos potilaalla on CYP3A4- tai 2C19-entsyymiä estävä lääkitys.

Lääkevalvontatoimenpiteitä olisi lisättävä toimittamalla kuuden kuukauden välein määräaikaisten turvallisuuskatsaukset (PSUR), mukaan luettuina kardiovaskulaarisiin ja hemorragisiin haittatapahtumiin ja käyttöohjeiden vastaiseen käyttöön keskittyvät turvallisuusraportit.

Antaakseen terveydenhuollon ammattilaisille tietoa valmisteen oikeasta käyttöaiheesta myyntiluvan haltijat ovat ottaneet käyttöön seuraavat toimenpiteet: ennakoiva viestintä lääkäreille Otsuka Europe -verkkosivustolla sekä lääketieteellisistä tiedoista vastaavien tiimien ja myyntitiimien uudelleen koulutus maissa, joissa silostatsolia myydään. Lääkevalmistekomitea hyväksyi suoraan terveydenhuollon ammattilaisille osoitettavan kirjeen (DHPC), jolla tiedotetaan nopeasti tämän arvioinnin tuloksesta.

Edellä mainittujen toimenpiteiden tehokkuuden mittaamista varten lääkevalmistekomitea on tehnyt päätöksen kahdesta lääkkeenkäyttötutkimuksesta. Ensimmäiseen lääkkeenkäyttötutkimukseen saadaan lähtötilannetta koskevat tiedot silostatsolin uusien käyttäjien ominaisuuksien sekä silostatsolin käytön keston ja sen käytön lopettamisen mallien kuvaamista varten. Tutkimuksen tavoitteena on myös kvantifioida käyttöohjeesta poikkeava käyttö, kuvailla annostelumalleja ja ottaa huomioon silostatsolia määrävien lääkkeiden erikoisalut. Toisessa lääkkeenkäyttötutkimuksessa pyritään arvioimaan sitä, miten valmisteyhteenvetoon ehdotetut muutokset, koulutusaloitteet ja muut toteutetut riskintorjuntatoimenpiteet ovat vaikuttaneet käyttöohjeesta poikkeavaan käyttöön ja siihen, miten lääkettä määräävät lääkärit noudattavat valmisteyhteenvetoa, lähtötilannetta koskeviin tietoihin verrattuna. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tutkimusprotokollat.

Lisäksi myyntiluvan haltijat päättivät tehdä mekanistisen tutkimuksen, jonka tavoitteena on saada lisätietoja silostatsolin ja aspiriinin/klopidogreelin vaikutuksista verihutaleiden kasautumiseen ja tämän vaikutuksesta verenvuotoaikaan. Tutkimuksessa arvioidaan sitä, miten vuotoaika poikkeaa

silostatsolioidon aikana tutkimusprotokollassa etukäteen määritellystä viitearvosta, ja kun lopullinen tutkimusraportti on saatavilla, ehdotetaan sopivia toimenpiteitä riskin minimoimiseksi.

Hyöty-riskisuhde

Lääkevalmistekomitea totesi, että kun silostatsolivalmisteita annetaan katkokävelypotilaille, joilla ei esiinny kipuja levossa ja joilla ei ole osoitettu perifeeraalisten kudosten nekroosia (ääreisvaltimotauti, II-vaihe Fontainen luokituksen mukaan), pisimmän kävelymatkan ja pisimmän kivuttoman kävelymatkan lisäämistä varten, niiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa sillä edellytyksellä, että tuotetietoihin lisätään hyväksytyt rajoitukset ja varoitukset ja tehdään hyväksytyt muutokset ja että riskien pienentämiseksi toteutetaan hyväksytyt toimenpiteet.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntöä, joka koski silostatsolia sisältäviä lääkevalmisteita;
- komitea arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset ja suulliset selvitykset sekä ad hoc -asiantuntijaryhmän kokouksen päätelmät;
- komitea on arvioinut kaikki tiedot silostatsolin haittavaikutukset ja kaikki siihen liittyvät kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot, erityisesti tiedot kardiovaskulaarisista tapahtumista ja verenvuotoreaktioista. Vaikka kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät vahvistaneetkaan spontaaneihin haittavaikutusilmoituksiin perustuvia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, lääkevalmistekomitea katsoi, ettei riskiryhmään kuuluvien potilaiden kohdalla voida sulkea pois verenvuodon ja joidenkin kardiovaskulaaristen tapahtumien, muun muassa takyarytmian, riskiä. Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi verenvuotoriskin olevan suuremman potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kahdella tai useammalla verihiiutaleiden toimintaa tai veren hyytymistä estävällä aineella. Silostatsolin metabolian vuoksi komitea pitää mahdollisena yhteisvaikutuksia, jotka voivat lisätä silostatsoliin liittyviä riskejä.
- edellä esitettyjen turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi komitea hyväksyi useita toimenpiteitä riskien vähentämiseksi, kuten tuotetietoihin tehtäviä muutoksia sanamuodon parantamiseksi ja verenvuototapahtumien, sydäntapahtumien ja lääkkeiden mahdollisten yhteisvaikutusten vaaran pienentämiseksi (vasta-aiheisuus riskiryhmään kuuluvilla potilailla, annoksen muuttamista koskeva suositus, varoituksen vahvistaminen silostatsolioidon sopivuuden varmistamiseksi). Lääkevalmistekomitea päätti myös käynnistää toimenpiteitä, joilla varmistetaan, että terveydenhuollon ammattilaiset saavat tietoa valmisteen käytön edellytyksistä. Lisäksi lääkevalmistekomitea teki päätöksen lääkkeenkäyttötutkimuksista, joiden tavoitteena on kuvata silostatsolin uusien käyttäjien ominaisuuksia, silostatsolin käytön kestoa ja sen käytön lopettamisen malleja sekä arvioida näin riskien pienentämiseksi toteutettujen toimenpiteiden tehokkuutta;
- komitea katsoo, että lumelääkkeeseen verrattuna silostatsoli pidentää katkokävelypotilaiden kävelymatkaa vähän mutta tilastollisesti merkitsevästi;
- komitea katsoo, että osa potilaista voi saada silostatsolioidosta kliinisesti merkittävää hyötyä; turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi komitea pitää kuitenkin tarkoituksenmukaisena rajoittaa silostatsolin antamisen vain potilaille, jotka eivät ole hyötäneet elämäntapojen muuttamisesta, ja suositella hoidon jatkamista vain silloin, kun potilas on saanut merkittävän hoitovasteen kolmen ensimmäisen kuukauden aikana;
- näin ollen komitea totesi, että kun silostatsolia sisältäviä lääkevalmisteita annetaan ainoastaan vaihtoehtoisena hoitona potilaille, joiden katkokävelypoireita elämäntapamuutokset ja muut asianmukaiset toimenpiteet eivät ole riittävästi lievittäneet, silostatsolin hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen tavanomaisissa käyttöolosuhteissa sillä edellytyksellä, että riskien pienentämiseksi toteutetaan hyväksytyt toimenpiteet, kuten se, että tuotetietoihin tehdään hyväksytyt muutokset.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee liitteessä I mainittujen silostatsolia sisältävien lääkevalmisteiden (ja muiden kauppanimien) myyntilupien ehtojen muuttamista valmisteyhteenvetoon, myyntipäällyksmerkintöihin ja pakkausselosteeseen tehtävien, liitteessä III esitettyjen muutosten sekä liitteessä VI esitettyjen ehtojen mukaisesti.