

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek módosításának indoklása

Tudományos következtetések

A cilostazol tartalmazó gyógyszerkészítmények tudományos értékelésének átfogó összefoglalása (lásd I. melléklet)

A cilostazol dihidro-kinolinon származék, amely az antitrombotikus gyógyszerek farmakoterápiás csoportjába, a trombocita aggregáció-gátlók (kivéve a heparint) közé tartozik. A cilostazol dihidro-kinolinon származék, amely a ciklikus adenozin-monofoszfátot (cAMP) foszfodiészterázt gátolja, megakadályozva a cAMP bomlását, és ezáltal növeli a cAMP koncentrációját a trombocitákban és vérerekben. Ez gátolja a trombocita aktivációt és aggregációt, és megakadályozza a protrombotikus gyulladásos és vasoaktív anyagok felszabadulását. A cilostazol értágító hatását a cAMP szint növekedése is mediálhatja. A vaszkuláris simaizomsejt proliferációt is gátolja, illetve csökkenti a trigliceridszintet, és növeli a HDL-koleszterinszintet.

A cilostazol-tartalmú termékek esetében az Európában jóváhagyott terápiás javallat a maximális fájdalommentes járástávolság javítása időszakos sántításban (claudicatio intermittens, CI) szenvedő betegeknél, akiknél nyugalmi állapotban fájdalom nem jelentkezik, és nincsenek perifériás szövetnekrózisra (perifériás artériás betegség (peripheral arterial disease - PAD, Fontaine II. stádium)) utaló jelek.

Ezt a 31. cikk szerinti betérjesztést Spanyolország kezdeményezte a gyógyszerkészítmény spanyolországi forgalmazásának első 18 hónapjában a cilostazollal kapcsolatban kapott biztonsági jelentések átvizsgálása után (a cilostazol 2008-ban engedélyezték Spanyolországban). A spanyol hatóság legfontosabb aggályai a kardiovaszkuláris reakciókra (ideértve a halálos szívinfarktus, angina pectoris és szívritmuszavar eseteket is), a hemorrágiás reakciókra és a gyógyszerkölcsonhatásokra összpontosultak. Spanyolország egyik régiójában végzett gyógyszerhasználati vizsgálat megállapította, hogy a cilostazollal kezelt betegek idősebbek voltak, és több gyógyszert használtak egyidejűleg, mint a klinikai vizsgálatokban résztvevők. Ezért Spanyolország betérjesztést nyújtott be a CHMP/EMA-nak, amelyben felkérte, hogy a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében adjon ki véleményt azzal kapcsolatban, hogy a cilostazol tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélye fenntartandó, módosítandó, felfüggesztendő vagy visszavonandó-e.

Klinikai hatásosság

A cilostazol hatásosságát 14 klinikai vizsgálatban értékelték, amelyekben több mint 4000 időszakos sántításban szenvedő beteg vett részt. Ezek közé tartozott nyolc kettős-vak, kontrolllos, III. fázisú vizsgálat, amelyből kettőben a cilostazol hatásosságát egy aktív összehasonlító anyaggal (pentoxifillin) és placebóval hasonlították össze 24 héten keresztül. Ezenkívül a IV. fázisú kettős-vak, placebo-kontrolllos hatásossági vizsgálatban (PACE vizsgálat) szintén pentoxifillint használtak aktív összehasonlító anyagnaként. A kilenc hatásossági vizsgálatba összesen 3122 beteget randomizáltak, akik legalább egy dózisnyi vizsgálati készítményt kaptak. A kilenc hatásossági vizsgálat (úgynevezett középtávú vizsgálatok) elsődleges végpontja a maximális járástávolság volt (sántítással megtett abszolút távolság), amelynek mérése fizikai terheléses vizsgálaton történt. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartoztak a terheléses vizsgálaton mért fájdalommentes járástávolság (kezdeti sántítással megtett távolság (initial claudication distance, ICD)) és az életminőség felmérések.

A protokollokban előre meghatározott elsődleges elemzések kimutatták, hogy a napi kétszer 100 mg cilostazollal kezelt betegek szignifikánsan hosszabb távolságot tettek meg, mint a placebóval kezelt betegek. A pontbecslések mind a kilenc vizsgálatban a napi kétszer 100 mg cilostazol előnyét mutatta a placebóhoz képest; az elemzés a kilenc vizsgálat közül hatban kimutatta a cilostazol statisztikai szuperioritását a placebóval összehasonlítva.

Az említett vizsgálatok esetében a cilostazolra, illetve placebóra számított LOG (ACD az utolsó viziten/ACD kiinduláskor) mértani átlagának arányára alapuló közös metaanalízise kimutatta, hogy az ACD esetében a kezelés hatása 1,15 (95%-os KI: 1,11 – 1,19).

A cilostazol minden hatásossági vizsgálatban az ACD nagyobb százalékos javulásával járt együtt a placebóhoz képest, és ez a különbség a 9 vizsgálatból hatban statisztikailag jelentős volt. Az egyes vizsgálatokban a cilostazol esetében a javulás +28% és +100% között, míg a placebo esetében -10% és +42% között mozgott. A kiinduláskor mérthez képest a cilostazol kezelés esetében a járástávolság növekedése 35%-kal magasabb volt, mint a placebo esetében. A másodlagos hatásossági végpontokra kapott eredmények összhangban voltak az ACD tekintetében kapott eredményekkel.

A cilostazol hatása az abszolút terheléses járástávolság (amelyet a kiindulási járástávolsághoz viszonyított abszolút növekedésként határoztak meg) +23 m és +109 m között mozgott a placebóval kapott -2 - +65 m-hez képest. A kilenc vizsgálatban kapott súlyozott átlagos különbség metaanalízise kimutatta, hogy a cilostazol hasonló hatásossággal rendelkezett a különböző vizsgálatokban. A súlyozott átlagos különbség a járástávolság kiinduláshoz viszonyított átlagos javulása a napi kétszeri 100 mg cilostazol esetében 87,4 m, míg a placebo esetében 43,7 m ($p < 0,0001$) volt, figyelembe véve,

hogy az átlagos kiindulási járástávolság kb. 133 m volt (a cilostazollal 66%-os javulást tapasztaltak). A CHMP megjegyezte, hogy a sík terepen mért járástávolság növekedése valószínűleg nagyobb, mint a terheléses vizsgálatnál mért növekedés, amely futópádon, lejtőre állítva történik.

Az értékelésben az életminőség felmérésekkel kapcsolatos adatokat és a válaszok elemzését is figyelembe vették, mivel ezek az adatok némi betekintést engednek a kezelés hatása klinikai jelentősége problémájába, amelyet az is elbonyolít, hogy a betegeknek tapasztalt javulás vélhetően eltérő mértékű lesz az időszakos sántítás tüneteinek súlyosságától függően. A betegek által a rövid egészségügyi kérdőívre (SF-36) és a járáskárosodással kapcsolatos kérdőívre (Walking Impairment Questionnaire, WIQ) adott válaszok alapján kimutatták, hogy a placebohoz képest a cilostazol jelentős mértékben befolyásolta a fizikai működést és az SF-36 kérdőív fizikai komponensén kapott eredményeket, illetve szignifikánsan javította a WIQ sebesség és távolság skáláin kapott eredményeket. A cilostazollal kezelt, a vizsgálatot befejező betegek nagyobb arányát sorolták be a "reagálók" csoportjába, mint a placebóval kezelt csoportban (39,6%, ill. 26,3%); a „reagálók” azok a betegek, akik esetében a járástávolság több mint 50%-kal javult a kiindulási értékhez képest.

Ezért a CHMP véleménye az, hogy a cilostazol statisztikailag jelentős, bár mérsékelt hatást fejt ki az időszakos sántításban szenvedő betegeknek mért járástávolságra, és hogy néhány esetben a javulás klinikailag jelentős lehet.

Klinikai biztonságosság

Ebben a felülvizsgálatban a hatásossági vizsgálatokban (középtávú vizsgálatok), a hosszú távú CASTLE biztonságossági vizsgálatban, a stroke megelőzésével kapcsolatos vizsgálatokban, valamint a spontán esetek jelentései alapján és a beavatkozással nem járó klinikai vizsgálatokban a cilostazollal kapcsolatosan kapott biztonságossági adatokat vették figyelembe.

A klinikai vizsgálatok alapján nem adódtak a biztonságossággal kapcsolatos jelentős aggályok. A leggyakoribb mellékhatások közé tartoznak a fejfájás, hasmenés, rendellenes széklet, szédülés, palpitációk és tachycardia, amelyeket a terméktájékoztató is tartalmaz. A klinikai vizsgálatokban, beleértve a CASTLE vizsgálatot is, nem figyeltek meg magasabb mortalitásra utaló jeleket.

A CASTLE vizsgálat elsődleges célja a cilostazol bármely okból bekövetkező halálozásra kifejtett hosszú távú hatásának értékelése volt. A CASTLE vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akiket legfeljebb 3 éven keresztül kezeltek. A vizsgálatot idő előtt lezárták a vártnál alacsonyabb eseményráta, illetve a vártnál magasabb kilépési arány miatt. A mortalitásra vonatkozó relatív kockázat (cilostazol, ill. placebo) 0,94 volt 95%-os KI [0,63-1,39] mellett.

A klinikai vizsgálatok eredményei nem utaltak súlyos szívritmuszavarokra, de a spontán esetekre vonatkozó jelentésekben/a beavatkozással nem járó klinikai vizsgálatokban (ventrikuláris tachycardia, QT megnyúlása az elektrokardiogramon (beleértve a Torsade de Pointes-at is)) néhány súlyos mellékhatást jelentettek, amelyek közül néhány esetében megállapítást nyert, hogy összhangban vannak a cilostazol kronotróp hatásaival. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy ezekben a jelentésekben nehéz felmérni az okozati összefüggést, főként figyelembe véve a betegek háttérfeltételei okozta zavaró hatások szintjét is. A bizottság azonban megjegyezte, hogy a cilostazol hatása, mint foszfodiészteráz enzim (PDE-3) gátló, biztonsági problémákat vethet fel a szívritmuszavarokkal kapcsolatosan, amelyeket az emelkedett nyugalmi szívfrekvencia okozhat (kimutatást nyert, hogy a cilostazol ~5,1, illetve ~7,4 szívverés/perccel növelte a szívfrekvenciát az engedélyezett dózisok alkalmazása esetén). A palpitációkat és a tachycardiát jól dokumentálták a klinikai vizsgálatokban. Ennek fényében a CHMP úgy vélte, hogy a cilostazol használata ellenjavallt a korábban súlyos tachyarrhythmiában szenvedő betegek esetében, és további figyelmeztetéseket kell belefoglalni a terméktájékoztatóba.

A középtávú hatásossági klinikai vizsgálatokban egyéb jelentős mellékhatásokat is azonosítottak, így például szívizom ischaemia (szívinfarktus, angina pectoris, koszorúér-betegség), pangásos szívelégtelenség és hipotónia, amelyek nagyobb gyakorisággal fordultak elő a cilostazollal kezelt betegeknek, mint a placebóval kezelteknek. Ezek a zavarok azonban csak kevés mellékhatással jártak együtt. A CASTLE vizsgálatban valamivel több szívelégtelenség (cilostazol: 2,9%, ill. placebo: 2,4%) és hipotónia esetet (cilostazol: 0,7%, ill. placebo: 0,1%) jeleztek. A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a cilostazol ellenjavallt az instabil angina pectorisban szenvedő, az utóbbi 6 hónapban szívinfarktuson vagy koszorúér-műtéten átesett betegeknek, és további figyelmeztetéseket kell belefoglalni a terméktájékoztatóba.

A cilostazol trombocita aggregáció-gátló hatása szintén aggályokat vett fel a hemorrágiás eseményekkel kapcsolatban. A CASTLE vizsgálatban a cilostazol kezelési csoportban kevesebb vérzés fordult elő, mint a placebo-csoportban, és az aspirin egyidejű használata nem növelte a cilostazollal kezelt alcsoportban megfigyelt vérzések gyakoriságát. Az aspirin és klopidoogrel együttes adása növelte a vérzés kockázatát a cilostazol-csoportban a placebóval kezelt betegekhez képest. Ennek fényében a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az egyidejűleg két vagy több további trombocita aggregáció-gátlóval

vagy véralvadásgátló gyógyszerkészítménnyel (pl. aszpirin, acetilszalicilsav, klopidogré, heparin, warfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroxaban vagy apixaban) kezelt betegeknek nem szabad cilostazol-tartalmú készítményeket adni.

A cilostazol nagyrészt a CYP3A4 és a CYP2C19 útján metabolizálódik, és két fő aktív metabolitja van, az OPC-13015 (dehidro-cilostazol, 3-7-szer hatásosabb, mint a cilostazol), valamint a OPC-13213 (transzhidroxi-cilostazol, 2-5-szer gyengébb hatású, mint a cilostazol). Figyelembe véve, hogy a CYP3A4 és a CYP2C19 inhibitorok (például eritromicin, ketokonazol és omeprazol) egyidejű alkalmazása a cilostazolnak való expozíció növekedéséhez vezet, a CHMP úgy vélte, hogy az egyéb gyógyszerkészítményekkel való kölcsönhatás lehetősége magas, ami fokozhatja a cilostazollal kapcsolatos kockázatot, és ezért az Alkalmazási előírás 4.5 pontjának szövegét szigorítani kell. A CHMP továbbá a cilostazol dózis napi kétszeri 50 mg-ra történő csökkentését ajánlja az említett gyógyszerkészítményekkel való egyidejű alkalmazás esetén. Ez a csökkentett dózis klinikailag hatásosnak bizonyult a CYP3A4 vagy CYP2C19 inhibitorokat szedő betegeken végzett klinikai vizsgálatokban.

Általános következtetés

Az időszakos sántításban szenvedő betegeknél a cilostazol alkalmazása a járástávolság mérsékelte, de statisztikailag jelentős növekedéséhez vezet a placebohoz képest, amit az életminőség felmérések alapján is sikerült kimutatni. A biztonságosság szempontjából a klinikai vizsgálatok eredményei szerint a leggyakrabban jelzett mellékhatások közé tartozott a fejfájás, hasmenés, szédülés, palpitációk, perifériás ödéma és tachycardia; ezeket a mellékhatásokat a terméktájékoztató is tartalmazta. A cilostazol hatásai azonban arra utalnak, hogy néhány betegnél súlyosabb szívritmuszavart is előidézhettek. Ezenkívül, figyelembe véve a cilostazol trombocita aggregáció-gátló hatását is, várhatóan növeli a vérzés kockázatát. Mindemellett az ok-okozati összefüggés és az említett kockázat nehezen számszerűsíthető, figyelembe véve az egyértelmű jelek hiányát a klinikai vizsgálatokban, illetve a betegek által egyidejűleg használt háttér-kezeléseknek tulajdonítható zavarok szintjét. Az egyéb gyógyszerkészítményekkel (különösen a CYP3A4 és a CYP2C19 inhibitorok) való kölcsönhatásokkal, illetve a mellékhatások nagyobb kockázatával kapcsolatos aggályokat sikerült rendezni az egyidejűleg az említett enzimeket gátló gyógyszereket szedő betegek esetében megfogalmazott ajánlással, amely a dózis napi kétszeri 50 mg-ra történő csökkentését javasolja.

A cilostazol mérsékelt pozitív hatásának és a meglévő biztonságossági aggályok fényében a Bizottság azon a véleményen van, hogy a cilostazol használatát azokra a betegekre kell korlátozni, akiknek a leginkább a hasznára válhat a kezelés, vagyis azok, akiknél az életvitel módosítása (dohányzás abbahagyása, testmozgás-programok) és egyéb megfelelő beavatkozások nem bizonyultak elég előnyösnek. A cilostazol-kezelés alkalmasságát egyéb kezelési lehetőségek mellett (pl. revaszkularizáció) gondosan mérlegelni kell.

A CHMP kérésére 2013 februárjában egy ad-hoc szaktanácsadói csoport ülésére került sor. A szakértőket először arra kérték fel, hogy tárgyalják meg a perifériás artériás okkluzív betegség (peripheral arterial occlusive disease, PAOD) klinikai kezelésében aktuálisan alkalmazott standard megközelítést, a cilostazollal kezelt betegek jellemzőit és a cilostazol előnyeinek klinikai jelentőségét. A szakértők véleménye szerint a cilostazol kedvező hatást fejt ki a képességkorlátozó, időszakos sántításban szenvedő betegeknél, akik nem képesek valamilyen testmozgás-programot végezni, és akiket átsegíthet az „első akadályokon”, hogy a testmozgásnak köszönhetően a járástávolság később tovább javuljon. A szakértők elismerték, hogy a cilostazol-tartalmú termékek kedvező hatása csekély ugyan, de statisztikailag jelentős, és ahhoz elegendő volt, hogy néhány betegnek visszaadja önállóságát, és így megkezdje rehabilitációs programját. Mindenki egyetértett abban, hogy három hónap elteltével értékelni kell a betegnek a kezelésre adott válaszát, és a kezelést csak abban az esetben szabad folytatni, ha a beteg kedvezően reagált. A szakértők elismerték, hogy a kisebb mellékhatások néhány betegnél gyakran előfordultak, de a szakértők nem rögzítettek jelentős mellékhatásokat. A szakértő csoport tudomásul vette az egy vagy két trombocita aggregáció-gátló gyógyszerrel együttesen történő alkalmazás esetén fellépő vérzésekre vonatkozó spontán bejelentéseket, de megnyugtatónak tartja, hogy a közzétett placebo-kontrollos vizsgálatokban nem kaptak erre vonatkozó bizonyítékokat. Ezenkívül a csoport elismerte, hogy a hármas terápia esetén fennáll a vérzés kockázata, és ezért ezt a terápiát el kell kerülni (cilostazol és két trombocita aggregáció-gátló gyógyszerkészítmény). A szakértők egyetértettek abban, hogy a CASTLE vizsgálatnak volt néhány korlátozása (ideértve a következőket: a vizsgálat idő előtti lezárása és a magas kilépési arány; vizsgálati megszorítások néhány betegcsoportban; a magas kockázattal élő betegek kizárása; a betegek állapotának ellenőrzése az orvosuk által egy 6 hónapos időszakban), de ezek közül néhány várható volt egy ilyen hosszú távú IV. fázisú vizsgálatban. Elismerték, hogy a vártnál kevesebb mellékhatást jelentettek be. A szakértők véleménye szerint a beválasztott betegek megfelelő módon tükrözték a valós életet, és csak nehezen lehetne vitatni, hogy a vizsgálat nem volt megnyugtató; egyetértettek abban, hogy a cilostazol következetesen legalább annyira biztonságos, mint a placebo a jelentős kardiovaszkuláris végpontok tekintetében. A post-hoc elemzés ellenére, az, hogy sikerült

kimutatni, az új gyógyszerkészítménnyel végzett vizsgálatokban jelenleg elfogadott KV MACE (KV-halálozás, nem halálos szívinfarktus és stroke) statisztikailag jelentősen alacsonyabb volt a kezelési csoportban, a szakértők szerint megerősítette a gyógyszer kardiovaszkuláris biztonságosságát. A csoport úgy vélte, hogy a gyakorlatban kivitelezhető volt a magas kardiovaszkuláris kockázattal élő betegek kizárása, és hogy ez korlátozza a trombocita aggregáció-gátlókkal való gyógyszerkölcsonhatás kockázatát (mivel az említett csoportokba sorolt betegek többsége kettős trombocita aggregáció-gátló kezelés). A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak azon javaslata, hogy a néhány beteg alcsoport esetében a napi kétszeri 50 mg-ra történő csökkentés ajánlását a szaktanácsadó csoport kívánatosnak találta. Összességében a csoport azon az állásponton volt, hogy a kardiovaszkuláris társbetegség alacsony kockázatával élő betegek kisebb csoportja esetében ez a gyógyszerkészítmény szerepet játszhat az időszakos sántítás mérséklésében azoknál, akik nem képesek a testmozgásra alapuló kezdeti rehabilitációt elvégezni, vagy akiknél revaszkularizáció nem végezhető.

A cilostazol biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatosan rendelkezésre adatokat, valamint az ad-hoc szakértő csoport ülésén levont következtetéseket figyelembe véve, a CHMP több intézkedést elfogadott, ideértve a javallatnak a következőkre való leszűkítését is: „második vonalbeli alkalmazás olyan betegeknél, akiknél az életvitel módosításával (ideértve a dohányzás abbahagyása és [felülvizsgált] testmozgás-programok) és egyéb megfelelő beavatkozásokkal nem sikerült enyhíteni az időszakos sántítás tüneteit”; elfogadta továbbá három új ellenjavallat bevezetését olyan betegeknél, akik korábban súlyos tachyarrhythmia fordult elő, az egyidejűleg két vagy több további trombocita aggregáció-gátló vagy vérárvadásgátló gyógyszerkészítménnyel kezelt betegeknél, illetve instabil angina pectorisban szenvedő, az utóbbi 6 hónapban szívinfarktuson vagy koszorúér-műtéten átesett betegeknél.

A jelenlegi ajánlások szerint a kezelés sikerességét szorosabban kell monitorozni, vagyis 6 hónap helyett 3 hónap után, szem előtt tartva a cilostazol kezelés megszakításának lehetőségét, ha a kezelés hatása nem volt megfelelő. A cilostazol kezelést továbbá csak az időszakos sántítás kezelésében jártas orvos kezddheti meg a cilostazol kezelés alkalmasságának egyéb kezelési lehetőségek mellett (pl. revaszkularizáció) történő gondos mérlegelése után.

A gyógyszerkölcsonhatás kockázatának minimálisra csökkentése érdekében az Alkalmazási előírásba figyelmeztetéseket kell belefoglalni, és a jelenlegi ajánlásoknak a dózis napi kétszeri 50 mg-ra való csökkentését javasolják a CYP3A4 vagy a 2C19 enzimeket gátló gyógyszereket szedő betegeknél.

A farmakovigilanciai intézkedéseket fokozni kell 6 hónapos időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR) benyújtása útján, ideértve a kardiovaszkuláris mellékhatásokra, vérzéses mellékhatásokra és a javallaton túli alkalmazásra összpontosító biztonsági jelentéseket is.

Annak érdekében, hogy az egészségügyi szakemberek értesüljenek a termék helyes használatáról, a forgalomba hozatali engedély jogosultja bevezette a következő intézkedéseket: proaktív kommunikáció az orvosokkal az Otsuka európai honlapján, az orvosi információs csapatok és az értékesítési csapatok átképzése azokban az országokban, ahol a cilostazol forgalomban van. A CHMP elfogadott egy, az egészségügyi szakembereknek szánt közleményt (DHPC), amely segítségével rövid idő alatt közölheti a felülvizsgálat eredményeit.

A fenti intézkedések hatásosságának mérése érdekében a CHMP beleegyezését adta két gyógyszerhasználati vizsgálatához (drug utilisation studies, DUS). Az első gyógyszerhasználati vizsgálatban kiindulási adatokat gyűjtenek az újonnan cilostazollal kezelt betegek, valamint a cilostazol alkalmazási időtartamának és a kezelés megszakítása mintázatának leírásának céljából. A vizsgálat további céljai közé tartozik a javallaton kívüli használat számszerűsítése, az adagolási minták leírása, valamint a cilostazolt felíró orvosok szakterületének azonosítása. A második gyógyszerhasználati vizsgálat célja az Alkalmazási előírás javasolt módosításai hatékonyságának, a képzéssel kapcsolatos kezdeményezések és egyéb kockázatminimalizáló intézkedések értékelése a javallaton túli használat mérséklése és az Alkalmazási előírásnak a gyógyszert felíró orvosok általi betartása tekintetében a kiinduláskori adatokhoz viszonyítva. A vizsgálati protokollokat a CHMP jóváhagyta.

Ezenkívül a forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezését adta egy mechanisztikus vizsgálat elvégzéséhez, amely további információkkal szolgálna az aszpirinnal vagy klopidoგრéllel együttesen alkalmazott cilostazol trombocita aggregáció-gátló hatását, illetve ezek vérzési időre gyakorolt hatását illetően. Felméri a vérzési időnek cilostazol kezelés ideje alatt egy előre meghatározott tartományon kívüli megnyúlását, amely meghatározásra kerül a protokollban, és megfelelő kockázatminimalizáló intézkedéseket fogalmaznak meg, amikor a végleges vizsgálati jelentés rendelkezésre áll.

Előny-kockázat profil

A Bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a cilostazol-tartalmú termékek haszon-kockázat aránya a maximális járástávolság, illetve a maximális fájdalommentes járástávolság javításában normál alkalmazás mellett pozitív marad az időszakos sántításban szenvedő betegeknél, akiknél nyugalmi állapotban fájdalom nem jelentkezik, és nincsenek perifériás szövetnekrózisra (perifériás artériás betegség (peripheral arterial disease - PAD, Fontaine II. stádium) utaló jelek, amennyiben a terméktájékoztatóba belefoglalják a megszorításokat, a figyelmeztetéseket, elvégzik a módosításokat, illetve végrehajtják a kockázatminimalizáló intézkedéseket.

A forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosításának indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A Bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében a cilostazolra vonatkozóan indított eljárást;
- A Bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban és szóban rendelkezésre bocsátott adatokat, valamint az ad-hoc szaktanácsadói csoport ülésének eredményeit;
- A Bizottság áttekintette az összes mellékhatással kapcsolatos adatot, illetve a cilostazollal kapcsolatos klinikai vizsgálati adatokat, különösen a kardiovaszkuláris eseményekre és a vérzéses reakciókra vonatkozóan. Bár a klinikai vizsgálati adatok nem támasztották alá a mellékhatásokra vonatkozó spontán jelentések nyomán felmerülő biztonsági aggályokat, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a vérzés és néhány kardiovaszkuláris esemény (ideértve a tachyarrhythmiákat is) veszélye nem zárható ki a kockázattal élő betegek esetében. A CHMP azt is megállapította, hogy a vérzés kockázata magasabb az egyidejűleg két vagy több trombocita aggregáció-gátló vagy alvadásgátló gyógyszerkészítménnyel kezelt betegeknél. Figyelembe véve a cilostazol metabolizmusát, a Bizottság véleménye szerint fennáll a gyógyszerkölcsonhatások kockázata, ami növelheti a cilostazollal együtt járó kockázatokat.
- A fentiekben leírt biztonsági aggályok fényében a Bizottság több kockázatminimalizáló intézkedést jóváhagyott, beleértve a terméktájékoztató módosítását is, amely a szöveg szigorítását feltételezi a vérzéses események, a kardiális mellékhatások és a lehetséges gyógyszerkölcsonhatások kockázatának csökkentése céljából (ellenjavallat a kockázattal élő betegek esetében, a dózismódosítás ajánlása, a figyelmeztetése szigorítása a cilostazol-kezelés alkalmasságának biztosítása érdekében). A CHMP olyan intézkedések bevezetéséhez is hozzájárult, amelyek biztosítják az egészségügyi szakemberek tájékoztatását a termék használatára vonatkozó feltételekről. Végül a Bizottság gyógyszerhasználati vizsgálatokat fogadott el az újonnan cilostazollal kezelt betegek jellemzői, valamint a cilostazol alkalmazási időtartamának és a kezelés megszakítása mintázatának leírásának, illetve a bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságának értékelése céljából;
- A Bizottság véleménye szerint a cilostazol az időszakos sántításban szenvedő betegeknél a járástávolság mérsékelt, de statisztikailag jelentős növekedéséhez vezet a placebohoz képest;
- A Bizottság véleménye szerint a cilostazol-kezeléssel néhány betegnél klinikailag jelentős mértékű pozitív hatás érhető el; a meglévő biztonsági aggályok fényében azonban a Bizottság helyénvalónak találta, hogy a gyógyszerkészítmény használatát azokra a betegekre korlátozza, akik nem reagáltak az életvitel módosítására, és azt ajánlotta, hogy a kezelést csak azoknál folytassák, akiknél egyértelmű választ értek el az első 3 hónapban;
- Ennek eredményeként a Bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a cilostazol-tartalmú gyógyszerkészítmények előny-kockázat aránya rendes felhasználási feltételek mellett csak második vonalbeli kezelésként kedvező azoknál a betegeknél, akiknél az életvitel módosítása és egyéb megfelelő beavatkozások nem enyhítették eléggé az időszakos sántítás tüneteit, amennyiben végrehajtják az egyeztetett kockázatminimalizáló intézkedéseket, ideértve a terméktájékoztató módosítását is.

Ezért a CHMP az I. mellékletben foglalt cilostazol-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyében foglalt feltételek módosítását javasolja az Alkalmazási előírásnak és a terméktájékoztatónak a vélemény III. mellékletében foglalt módosítása, illetve a IV. mellékletben meghatározott feltételek mellett.