

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających cylostazol (patrz aneks I)**

Cylostazol jest pochodną dihydrochinolinonu i należy do grupy farmakoterapeutycznej leków przeciwzakrzepowych, leków hamujących agregację płytek z wyłączeniem heparyny. Cylostazol jest pochodną dihydrochinolinonu, stanowiącą inhibitor fosfodiesterazy cyklicznego adenylozynomonofosforanu (cAMP), hamującą degradację cAMP, a tym samym podnoszącą poziom cAMP w płytkach krwi i naczyniach krwionośnych. Prowadzi to do zahamowania aktywacji i agregacji płytek krwi i zapobiega uwalnianiu prozakrzepowych czynników zapalnych i wazoaktywnych. Działanie cylostazolu rozszerzające naczynia krwionośne również może wynikać ze wzrostu stężenia cAMP. Ten lek hamuje również proliferację komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych, obniża poziom trójglicerydów i podwyższa poziom cholesterolu HDL.

Wskazaniem do stosowania produktów zawierających cylostazol, które zostało zatwierdzone w Europie, jest zwiększenie maksymalnego i wolnego od bólu dystansu chrania u pacjentów z chranianiem przestankowym, u których nie występuje ból spoczynkowy ani objawy martwicy tkanek obwodowych (okres II choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych (PAD) w klasyfikacji Fontaine'a).

Obecną procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 zainicjowała Hiszpania po dokonaniu oceny raportów bezpieczeństwa dotyczących cylostazolu, sporządzonych w ciągu pierwszych 18 miesięcy od wprowadzenia leku na rynek hiszpański (cylostazol uzyskał zezwolenie na wprowadzenie do obrotu w Hiszpanii w 2008 roku). Główne obawy władz hiszpańskich dotyczyły doniesień o niepożądanych reakcjach sercowo-naczyniowych (w tym śmiertelnych przypadkach zawału mięśnia sercowego, dusznicy bolesnej i arytmii), powikłaniach krwotocznych i interakcjach z innymi lekami. W badaniu nad stosowaniem leku, przeprowadzonym w jednym z regionów Hiszpanii, stwierdzono, że pacjenci przyjmujący cylostazol byli starsi i przyjmowali więcej leków jednocześnie niż pacjenci w badaniach klinicznych. Hiszpania zwróciła się więc do CHMP/EMA z wnioskiem o wydanie opinii zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE na temat tego, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających cylostazol powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy wycofane.

### **Skuteczność kliniczna**

Skuteczność cylostazolu oceniano w 14 badaniach klinicznych, które objęły ponad 4 000 pacjentów z chranianiem przestankowym. W tej liczbie znalazło się osiem badań fazy III, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną, z których dwa porównywały skuteczność cylostazolu z czynnym produktem porównawczym (pentoksyfilina) i placebo przez ponad 24 tygodnie. Ponadto badanie fazy IV oceniające skuteczność leku metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie PACE) przeprowadzono również z pentoksyfiliną jako czynnym produktem porównawczym. Łącznie 3 122 pacjentów zostało zrandomizowanych i przyjęło przynajmniej jedną dawkę produktu badanego w dziewięciu badaniach skuteczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym w dziewięciu badaniach skuteczności (określanych jako badania średnioterminowe) był maksymalny dystans chrania (całkowity dystans marszu – ACD), mierzony w badaniu czynnościowym na bieżni ruchomej. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały wolny od bólu dystans chrania (bezbólowy dystans marszu – ICD) mierzony w badaniu czynnościowym na bieżni ruchomej, jak również ocenę jakości życia.

Analiza pierwszorzędowa, zgodna z protokołem badania, wykazała istotne statystycznie wydłużenie dystansu chrania u pacjentów przyjmujących cylostazol w dawce 100 mg dwa razy dziennie w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Wartości estymacji punktowej we wszystkich dziewięciu badaniach były korzystniejsze dla cylostazolu stosowanego w dawce 100 mg dwa razy dziennie niż dla placebo, a analiza wykazała statystycznie lepsze wyniki cylostazolu niż placebo w sześciu spośród dziewięciu badań.

Metaanaliza łączona tych badań z zastosowaniem wskaźnika średnich geometrycznych z log (ACD podczas ostatniej wizyty/ACD w punkcie początkowym), porównująca cylostazol i placebo wykazała skuteczność w uzyskaniu poprawy wyników ACD na poziomie 1,15 (95% przedział ufności: 1,11 – 1,19).

We wszystkich badaniach skuteczności uzyskiwano wyższy procent poprawy wyników ACD w grupie przyjmującej cylostazol w porównaniu z placebo i wyniki te były znamienne statystycznie w sześciu spośród dziewięciu badań. W poszczególnych badaniach zakres poprawy wynosił między +28% a +100% przy stosowaniu cylostazolu i między -10% a +42% przy stosowaniu placebo. Wydłużenie dystansu chrania względem punktu początkowego przy stosowaniu cylostazolu było o 35% większe niż przy placebo. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych skuteczności były spójne z wynikami dla ACD.

Skuteczność cylostazolu w wydłużeniu całkowitego dystansu marszu na bieżni ruchomej, wyrażona różnicą pomiędzy wynikiem całkowitego dystansu marszu w punkcie końcowym a wynikiem w punkcie wyjściowym, wynosiła od +23 m do +109 m, w porównaniu z wynikami pomiędzy -2 m a +65 m w grupie placebo. Metaanaliza średniej ważonej różnic (WMD) pomiędzy dziewięcioma badaniami również wykazała spójność wyników potwierdzającą skuteczność cylostazolu w tych badaniach. Szacowane wartości WMD

ukazują średnią poprawę dystansu chromania względem punktu wyjściowego o 87,4 m przy podawaniu 100 mg cylostazolu dwa razy dziennie i o 43,7 m w grupie przyjmującej placebo ( $p < 0,0001$ ), przy czym średni dystans chromania w punkcie wyjścia wynosił około 133 m (66% poprawy przy stosowaniu cylostazolu). CHMP zauważył, że wydłużenie dystansu chromania na płaskim gruncie może być większe niż na bieżni ruchomej, jako że bieżnia ma ustawienie pochyłe.

Dane dotyczące oceny jakości życia i dane z analizy odpowiedzi respondentów zostały również uwzględnione, ponieważ stanowią źródło informacji o klinicznych przejawach skuteczności leczenia, bardzo trudnych do oceny, jako że poziom korzyści z leczenia pacjentów może różnić się zależnie od nasilenia objawów chromania przestankowego. Metaanaliza łączona wyników leczenia w ocenie pacjentów na podstawie skróconej ankiety dotyczącej stanu zdrowia (SF-36) i kwestionariusza dotyczącego zaburzeń chodu (WIQ) wykazała znacząco większą skuteczność cylostazolu niż placebo w zakresie poprawy funkcjonowania fizycznego i wyników komponentu fizycznego ankiety SF-36, jak również wyników szybkości i dystansu w kwestionariuszu WIQ. Większy odsetek respondentów leczonych cylostazolem został zaklasyfikowany jako „reagujący na leczenie” niż przyjmujących placebo (39,6% w porównaniu z 26,3%), przy czym kryterium reakcji na leczenie było wydłużenie dystansu chromania względem punktu początkowego przynajmniej o 50%.

W związku z tym CHMP wyraził opinię, że chociaż działanie cylostazolu jest umiarkowanie silne, wykazuje on statystycznie znamienne skuteczną w zakresie wydłużania dystansu chromania u pacjentów z chromaniem przestankowym i niektórym pacjentom może przynieść znaczące klinicznie korzyści.

### **Bezpieczeństwo kliniczne stosowania**

W niniejszej ponownej ocenie leku cylostazol uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane w badaniach skuteczności (badania średnioterminowe), badaniu bezpieczeństwa długoterminowego CASTLE i badaniach nad zapobieganiem udarom, jak również spontanicznych doniesieniach dotyczących poszczególnych przypadków i badaniach nieinterwencyjnych.

W badaniach klinicznych nie wystąpiły żadne poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy, biegunka, nieprawidłowy stolec, zawroty głowy, palpacje i częstoskurcz serca, wymienione już wcześniej w informacji o produkcie. Żadne z badań klinicznych, w tym badanie CASTLE, nie sugerowało zwiększenia śmiertelności wskutek leczenia.

Pierwszorzędowym celem badania CASTLE była ocena długotrwałego wpływu cylostazolu na śmiertelność ze wszystkich przyczyn. Badanie CASTLE objęło pacjentów leczonych przez okres do 3 lat. Badanie zakończono przedwcześnie z powodu niższej niż oczekiwana częstotliwości zdarzeń i wyższego niż oczekiwany odsetka pacjentów przerywających leczenie. Wskaźnik ryzyka śmiertelności (cylostazol w porównaniu z placebo) wynosił 0,94, 95% przedział ufności [0,63-1,39].

Wyniki badań klinicznych nie wskazywały na ryzyko poważnych zdarzeń związanych z arytmia serca, natomiast ze spontanicznych doniesień dotyczących poszczególnych przypadków/badań nieinterwencyjnych uzyskano informacje o niewielkiej liczbie poważnych zdarzeń niepożądanych (częstoskurcz komorowy i wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (w tym Torsade de Pointes)), i niektóre z nich łączono z działaniem chronotropowym cylostazolu. CHMP stwierdził, że trudno ustalić zależność przyczynowo-skutkową na podstawie tych doniesień, zwłaszcza biorąc pod uwagę liczbę chorób współistniejących u tych pacjentów. Stwierdzono jednak, że aktywność cylostazolu jako inhibitora enzymu fosfodiesterazy (PDE-3) może budzić wątpliwości związane z bezpieczeństwem, jako że zwiększenie spoczynkowej częstości akcji serca może doprowadzić do arytmii serca (wykazano, że cylostazol zwiększa częstość akcji serca o ~5,1 i ~7,4 uderzeń na minutę przy stosowaniu w zatwierdzonych dawkach). Palpacje i częstoskurcz serca stanowią udokumentowane w badaniach klinicznych działania niepożądane. Wobec tego CHMP uznał, że cylostazol powinien być przeciwwskazany u pacjentów z poważnymi zaburzeniami rytmu serca o charakterze częstoskurczu w wywiadzie i że do ulotki dla pacjenta należy dodać stosowne ostrzeżenia.

W średnioterminowych badaniach klinicznych skuteczności zostały również stwierdzone inne rozważane zdarzenia niepożądane, takie jak choroba niedokrwienna mięśnia sercowego (zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, choroba wieńcowa), zastoinowa niewydolność serca i niedociśnienie, i występowały częściej w grupie leczonej cylostazolem niż przyjmującej placebo. Te różnice dotyczyły jednak niewielkiej liczby zdarzeń. Stwierdzono niewielką przewagę przypadków niewydolności serca (cylostazol: 2,9% w porównaniu z placebo: 2,4%) i niedociśnienia (cylostazol: 0,7% w porównaniu z placebo: 0,1%) w badaniu CASTLE. CHMP uznał więc, że cylostazol powinien być przeciwwskazany u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną, zawałem mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy poprzedzających leczenie i interwencją wieńcową w ciągu 6 miesięcy poprzedzających leczenie, oraz że do ulotki dla pacjenta należy dodać stosowne ostrzeżenia.

Działanie przeciwpłytkowe cylostazolu wzbudziło również obawy co do ryzyka zdarzeń związanych z krwawieniem. W badaniu CASTLE obserwowano mniejszą częstość występowania krwawienia w ramieniu leczonym cylostazolem niż w ramieniu przyjmującym placebo, a leczenie skojarzone aspiryną nie zwiększało częstości występowania krwawienia w podgrupie leczonej cylostazolem. Leczenie skojarzone aspiryną i kłopidogrelem zwiększało jednak ryzyko krwawienia w grupie leczonej cylostazolem w

porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W związku z tym CHMP uznał, że pacjenci przyjmujący leczenie skojarzone dwoma lub więcej czynnikami przeciwplatekowymi lub przeciwkrzepliwymi (np. aspiryną – kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem, heparyną, warfaryną, acenokumarolem, dabigatranem, rywaroksabanem lub apiksabanem) nie powinni być leczeni produktami zawierającymi cylostazol.

Cylostazol jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A4 i CYP2C19 do dwóch głównych czynnych metabolitów, OPC-13015 (dehydrocylostazol, działający 3–7 razy silniej niż cylostazol) i OPC-13213 (trans-hydroksycylostazol, działający 2–5 razy słabiej niż cylostazol). Biorąc pod uwagę zwiększone narażenie na cylostazol przy jednoczesnym przyjmowaniu inhibitorów enzymów CYP3A4 i CYP2C19 (np. erytromycyna, ketokonazol i omeprazol), CHMP uznał, że istnieje duże prawdopodobieństwo interakcji z innymi produktami leczniczymi, które może zwiększać ryzyko związane ze stosowaniem cylostazolu i zalecił uściślenie treści ChPL w punkcie 4.5. CHMP zalecił również zmniejszenie dawki do 50 mg cylostazolu dwa razy dziennie przy jednoczesnym leczeniu takimi produktami leczniczymi. Wykazano skuteczność kliniczną takiej zmniejszonej dawki w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów przyjmujących inhibitory CYP3A4 lub CYP2C19.

## **Wniosek ogólny**

Cylostazol jest związany z umiarkowanym, lecz statystycznie istotnym zwiększeniem dystansu chrania w porównaniu z placebo u pacjentów z chromaniem przestankowym, co potwierdzono stosując wskaźniki jakości życia. W kwestii bezpieczeństwa stosowania dane z badań klinicznych wykazały, że najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi są ból głowy, biegunka, zawroty głowy, kołatanie serca, obrzęk obwodowy i częstoskurcz serca, które zostały wymienione już wcześniej w informacji o produkcie. Jednakże działanie farmakologiczne cylostazolu sugeruje, że u niektórych pacjentów może on powodować poważniejsze arytmie. Ponadto, zważywszy na jego działanie przeciwplatekowe, oczekuje się, że cylostazol zwiększy ryzyko wystąpienia krwawienia. Trudno jednak ocenić ilościowo, jak duże jest to ryzyko i ile zdarzeń niepożądanych było spowodowanych stosowaniem tego leku, jako że nie wynika to jednoznacznie z badań klinicznych, zwłaszcza gdy weźmie się pod uwagę liczbę leków stosowanych jednocześnie przez badanych pacjentów. Wątpliwości związane z możliwymi interakcjami z innymi lekami (w szczególności inhibitorami CYP3A4 i CYP2C19) oraz możliwym zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych znalazły odpowiedź w zaleceniu zmniejszenia dawki do 50 mg cylostazolu dwa razy dziennie przy jednoczesnym leczeniu inhibitorami tych enzymów.

Z racji umiarkowanych korzyści ze stosowania cylostazolu i istniejących obaw dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania Komitet jest zdania, że stosowanie cylostazolu należy ograniczyć wyłącznie do pacjentów, którzy osiągną największe korzyści z leczenia, tj. pacjentów, którym nie przyniosła wystarczających korzyści poprawa stylu życia (zaprzestanie palenia i programy aktywności fizycznej) ani inne stosowne interwencje. Należy starannie rozważyć, czy leczenie cylostazolem jest uzasadnione, biorąc pod uwagę inne możliwości leczenia, np. rewaskularyzację.

Na wniosek CHMP grupa doradcza ekspertów spotkała się na zebraniu w lutym 2013 roku. Ekspertów poproszono najpierw o omówienie bieżących standardów postępowania klinicznego w przypadkach choroby tętnic obwodowych (PAOD), charakterystyki pacjentów leczonych cylostazolem i istotności klinicznej korzyści z leczenia cylostazolem. Eksperti byli zdania, że cylostazol przynosi korzyści pacjentom z ograniczającym chromaniem przestankowym, u których program ćwiczeń fizycznych nie umożliwia pokonania bariery początkowej, po której nastąpiłby ciągły postęp w zwiększaniu dystansu chrania poprzez ćwiczenia fizyczne. Eksperti potwierdzają, że korzyści z leczenia produktami zawierającymi cylostazol są niewielkie, jednak znaczące klinicznie i wystarczające, aby przywrócić niektórym pacjentom niezależność i umożliwić im rozpoczęcie rehabilitacji. Wszyscy zgodzili się, że istnieje potrzeba ponownej oceny odpowiedzi pacjentów na leczenie po 3 miesiącach i kontynuowania leczenia tylko, jeśli przynosi ono korzyści. Eksperti przyznają, że u niektórych pacjentów często występowały łagodne zdarzenia niepożądane, lecz żaden z ekspertów nie zaobserwował poważnych działań niepożądanych. Zespół ekspertów brał pod uwagę spontaniczne doniesienia o krwotokach przy stosowaniu leku w skojarzeniu z jednym lub dwoma lekami przeciwplatekowymi, lecz ich obawy rozwiązał brak dowodów na takie działanie niepożądane w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Potwierdzili jednak, że istnieje ryzyko krwawień przy skojarzonym leczeniu trzema produktami (cylostazol i dwa leki przeciwplatekowe) i że takiego leczenia nie należy stosować. Eksperti dostrzegli pewne ograniczenia badania CASTLE (w tym przedwczesne zakończenie badania i wysoki odsetek pacjentów przerywających leczenie, ograniczenie badania do niektórych populacji pacjentów, wykluczenie pacjentów z grup podwyższonego ryzyka i ocena stanu pacjentów przez ich lekarzy w odstępie 6 miesięcy), lecz można było się spodziewać niektórych z nich przy tak długoterminowym badaniu fazy IV. Dostrzeżono, że liczba stwierdzonych zdarzeń niepożądanych była mniejsza niż oczekiwana. Eksperti uznali, że włączeni do badania pacjenci stanowili możliwie reprezentatywną grupę i trudno im było nie przyznać, że jego wyniki rozwiewają wątpliwości dotyczące cylostazolu, zważywszy że ukazują one spójny trend bezpieczeństwa cylostazolu na poziomie bezpieczeństwa placebo przy rozważaniu najważniejszych sercowo-naczyniowych punktów końcowych. Wykazanie, że obecnie dopuszczone poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego i udar) w badaniach nowych leków były znacząco statystycznie rzadsze w grupie leczonej, odebrano jako istotne zapewnienie o

bezpieczeństwie sercowo-naczyniowym leku, mimo że te wnioski pochodziły z analizy post-hoc. Grupa ekspertów stwierdziła, że wykluczenie z leczenia pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego jest możliwe w praktyce medycznej i że ograniczy to jednocześnie ryzyko interakcji z czynnikami przeciwpłytkowymi (jako że większość pacjentów w tej populacji przyjmuje podwójne leczenie przeciwpłytkowe). Propozycja podmiotów odpowiedzialnych, aby zalecić ograniczenie dawki do 50 mg dwa razy dziennie w niektórych podgrupach pacjentów, została pozytywnie przyjęta przez ekspertów. Ogólnie eksperci wyrazili opinię, że niewielka grupa pacjentów z niskim ryzykiem współistniejących chorób sercowo-naczyniowych, ograniczającym chromaniem przestankowym w stopniu uniemożliwiającym przeprowadzenie pierwszego etapu rehabilitacji ruchowej i u których rewaskularyzacja nie jest możliwa, może odnieść korzyści z tego leku.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa cylostazolu, a także wyniki posiedzenia doradczej grupy ekspertów, CHMP zatwierdził proponowane działania, obejmujące ograniczenie stosowania leku do „leczenia drugiego rzutu u pacjentów, u których poprawa stylu życia (w tym zaprzestanie palenia i programy aktywności fizycznej [pod nadzorem]) ani inne stosowne interwencje nie przyniosły satysfakcjonującego złagodzenia objawów chromania przestankowego” i wprowadzenie trzech nowych przeciwwskazań, mianowicie poważnych zaburzeń rytmu serca o charakterze częstoskurczu w wywiadzie, skojarzonego leczenia dwoma lub więcej dodatkowymi środkami przeciwpłytkowymi/przeciwkrzepliwymi oraz niestabilnej dusznicy bolesnej, zawału mięśnia sercowego w ciągu poprzedzających leczenie 6 miesięcy i interwencji wieńcowej w ciągu poprzedzających leczenie 6 miesięcy.

Obecnie zalecane jest częstsze przeprowadzanie kontroli powodzenia leczenia, po 3 miesiącach zamiast po 6 miesiącach, i odstawienie cylostazolu w przypadku niesatysfakcjonujących skutków leczenia. Ponadto leczenie cylostazolem powinien włączać tylko lekarz posiadający doświadczenie w zakresie opieki nad pacjentami z chromaniem przestankowym po starannym rozważeniu innych niż cylostazol możliwości leczenia, takich jak rewaskularyzacja.

W celu zminimalizowania ryzyka interakcji metabolicznej leków wprowadzono odpowiednie ostrzeżenia do ChPL i zaleca się obecnie zmniejszenie dawki cylostazolu do 50 mg dwa razy dziennie u pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem CYP3A4 lub 2C19.

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii należy poszerzyć o składanie co 6 miesięcy raportu PSUR obejmującego raporty o bezpieczeństwie, koncentrujące się na sercowo-naczyniowych zdarzeniach niepożądanych, zdarzeniach niepożądanych związanych z krwawieniem i stosowaniu leku niezgodnie z zaleceniami.

Podmiot odpowiedzialny wprowadził następujące środki, mające zapewnić, że pracownicy służby zdrowia uzyskają informację na temat właściwego wskazania do stosowania produktu: proaktywna komunikacja z lekarzami na stronie internetowej Otsuka Europe oraz ponownie przeszkolenie pracowników informacji medycznej i działów sprzedaży w krajach, w których cylostazol jest dostępny w sprzedaży. CHMP zatwierdził komunikat w formie listu do pracowników służby zdrowia (DHPC), umożliwiający niezwłoczne przekazanie informacji o wynikach niniejszej oceny.

CHMP wyraził zgodę na przeprowadzenie dwóch badań nad stosowaniem leku (DUS), aby sprawdzić skuteczność powyższych działań. W pierwszym badaniu DUS zostaną zebrane dane wyjściowe, umożliwiające scharakteryzowanie nowej grupy pacjentów przyjmujących cylostazol, określenie długości leczenia i ustalenie prawidłowości dotyczących przerywania leczenia. Celem badania będzie również ocena ilościowa przypadków stosowania leku niezgodnie z zaleceniami, ustalenie prawidłowości dawkowania i określenie specjalizacji lekarzy przepisujących cylostazol. W drugim badaniu DUS oceniana będzie skuteczność wprowadzonych do ChPL zmian, inicjatyw szkoleniowych i innych wdrożonych działań mających na celu minimalizację ryzyka w zakresie ograniczenia stosowania leku niezgodnie z zaleceniami i poprawy przestrzegania zaleceń zawartych w ChPL przez przepisujących lek w porównaniu z danymi wyjściowymi. CHMP zatwierdził protokoły obu tych badań.

Ponadto podmiot odpowiedzialny zgodził się przeprowadzić badanie mechanistyczne, dostarczające więcej danych na temat wpływu skojarzonego leczenia cylostazolem i aspiryną lub kłopidogrelem na agregację płytek oraz jego przełożenia na czas krwawienia. W badaniu oceniane będzie wydłużenie czasu krwawienia podczas leczenia cylostazolem poza zakres, który zostanie zdefiniowany w protokole badania, i określenie proponowanych działań minimalizujących ryzyko, kiedy będzie już dostępne sprawozdanie końcowe z badania.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

Komitety stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających cylostazol w celu wydłużenia maksymalnego dystansu i maksymalnego wolnego od bólu dystansu chromania u pacjentów z chromaniem przestankowym, u których nie występuje ból spoczynkowy ani objawy martwicy tkanek obwodowych (okres II choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych w klasyfikacji Fontaine'a) pozostaje korzystny w normalnych warunkach użytkowania, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych ograniczeń, ostrzeżeń i zmian do informacji o produkcie oraz działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

## Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających cylostazol;
- Komitet dokonał oceny wszystkich danych dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne na piśmie i podczas wyjaśnień ustnych, a także wyników zwołanego w tym celu posiedzenia doradczej grupy ekspertów;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących działań niepożądanych i danych z badań klinicznych na temat cylostazolu, w szczególności zdarzeń sercowo-naczyniowych i reakcji związanych z krwawieniem. Chociaż dane z badań klinicznych nie potwierdziły obaw dotyczących bezpieczeństwa, wynikających ze spontanicznych doniesień o działaniach niepożądanych, CHMP uznał, że u pacjentów w grupie podwyższonego ryzyka nie można wykluczyć ryzyka krwawienia i niektórych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zaburzeń rytmu serca o charakterze częstoskurczu. CHMP uznał również, że ryzyko krwawienia jest większe u pacjentów leczonych jednocześnie dwoma lub więcej dodatkowymi środkami przeciwplatekowymi lub przeciwkrzepliwymi. Biorąc pod uwagę metabolizm cylostazolu, Komitet uznał, że istnieje prawdopodobieństwo interakcji, które mogą zwiększyć ryzyko związane z leczeniem cylostazolem.
- W obliczu powyższych wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa Komitet zatwierdził działania minimalizujące ryzyko krwawienia, zdarzeń sercowo-naczyniowych i możliwych interakcji lekowych, takie jak wprowadzenie zmian do informacji o produkcie w celu uściślenia treści ulotki dla pacjenta (przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów w grupie podwyższonego ryzyka, zalecenie dostosowania dawki, podkreślenie ostrzeżeń w celu zapewnienia, że leczenie cylostazolem jest odpowiednie). CHMP zgodził się również na przeprowadzenie działań zapewniających przekazanie pracownikom służby zdrowia informacji o nowych warunkach stosowania produktu. Na koniec CHMP zgodził się na przeprowadzenie dwóch badań dotyczących wykorzystania leku, w celu scharakteryzowania nowej grupy pacjentów przyjmujących cylostazol, określenia długości leczenia i ustalenia prawidłowości dotyczących przerywania leczenia oraz dokonania oceny skuteczności wprowadzonych działań zmierzających do minimalizacji ryzyka;
- Komitet uważa, że chociaż korzyści z przyjmowania cylostazolu są umiarkowane, wykazuje on statystycznie znamienne skuteczną skuteczność w zakresie wydłużania dystansu chrania u pacjentów z chranieniem przestankowym w porównaniu z placebo;
- Komitet jest zdania, że leczenie cylostazolem może niektórym pacjentom przynieść znaczące klinicznie korzyści, jednak z racji istniejących obaw dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania Komitet uważa, że należy ograniczyć stosowanie cylostazolu wyłącznie do pacjentów, którym nie przyniosła wystarczających korzyści poprawa stylu życia i zaleci kontynuowanie leczenia wyłącznie u pacjentów, u których stwierdzono wymierne korzyści po pierwszych 3 miesiącach przyjmowania cylostazolu;
- W rezultacie Komitet uznał stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających cylostazol za korzystny w normalnych warunkach użytkowania, przy ograniczeniu go do leczenia drugiego rzutu u pacjentów, u których poprawa stylu życia ani inne stosowne interwencje nie przyniosły satysfakcjonującego złagodzenia objawów chrania przestankowego i pod warunkiem przeprowadzenia uzgodnionych działań służących zminimalizowaniu ryzyka, w tym wprowadzenia zmian do informacji o produkcie.

W związku z powyższym CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających cylostazol wymienionych w aneksie I, zgodnie z poprawkami w charakterystyce produktu leczniczego, oznakowaniu oraz ulotce dla użytkownika, które przedstawiono w aneksie III, i po spełnieniu warunków przedstawionych w aneksie IV.