

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uviedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich cilostazol (pozri prílohu I)

Cilostazol je dihydrochinolinónový derivát, ktorý patrí do farmakoterapeutickej skupiny „antitrombotík, inhibítorov agregácie trombocytov okrem heparínu“. Cilostazol je dihydrochinolinónový derivát, ktorý inhibuje fosfodiesterázu cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP), čím potláča degradáciu cAMP a zvyšuje tak hladinu cAMP v trombocytoch a krvných cievach. To vedie k inhibícii aktivácie a agregácie trombocytov a bráni uvoľňovaniu protrombotických zápalových a vazoaktívnych látok. Vazodilatačné účinky cilostazolu môžu byť sprostredkované aj prostredníctvom zvýšenia hladiny cAMP. Tento liek takisto inhibuje proliferáciu buniek hladkého svalstva ciev, znižuje hladinu triglyceridov a zvyšuje hladinu HDL cholesterolu.

Schválenou terapeutickou indikáciou pre lieky s obsahom cilostazolu v Európe je zlepšenie maximálnej vzdialenosti, ktorú dokážu prejsť a vzdialenosti, ktorú dokážu prejsť bez bolesti, pacienti s intermitentnou klaudikáciou (IK), u ktorých sa nevyskytujú pokojové bolesti a neexistujú dôkazy nekrózy periférneho tkaniva (periférne artériové ochorenie (PAO), štádium Fontaine II).

Španielsko iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 v nadväznosti na preskúmanie správ o bezpečnosti prijatých v súvislosti s cilostazolom počas prvých 18 mesiacov predaja lieku v Španielsku (cilostazol dostal licenciю v Španielsku v roku 2008). Hlavné výhrydy španielskeho úradu sa sústredili na prijaté správy o kardiovaskulárnych reakciách (vrátane smrteľných prípadov infarktu myokardu, angíny pectoris a arytmií) a hemoragických reakciách, ako aj o liekových interakciách. V štúdií o používaní lieku uskutočnenej v jednom španielskom regióne sa zistilo, že pacienti dostávajúci cilostazol boli starší a užívali viac súbežne podávaných liekov ako pacienti zaradení do klinických skúšaní. Španielsko preto postúpilo vec v súvislosti s cilostazolom výboru CHMP agentúry EMA a požiadalo výbor o poskytnutie stanoviska podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES v súvislosti s tým, či sa majú povolenia na uvedenie liekov obsahujúcich cilostazol na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť, alebo zrušiť.

Klinická účinnosť

Účinnosť cilostazolu sa hodnotila v 14 klinických skúšaní, ktoré zahŕňali viac než 4 000 pacientov s intermitentnou klaudikáciou (IK). Patrilo medzi ne osem dvojito zaslepených kontrolovaných skúšaní fázy III, z ktorých dve porovnávali účinnosť cilostazolu s účinným porovnávacím liekom (pentoxifylín) a placebom počas 24 týždňov. Okrem toho sa uskutočnila aj dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia fázy IV týkajúca sa účinnosti (štúdia PACE), takisto s pentoxifylínom ako účinným porovnávacím liekom. Celkovo bolo v 9 skúšaní týkajúcich sa účinnosti randomizovaných 3 122 pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku skúšaného lieku. Primárnym koncovým ukazovateľom v deviatich skúšaní týkajúcich sa účinnosti (nazývaných strednodobé skúšania) bola maximálna vzdialenosť, ktorú pacienti dokážu prejsť (absolútna klaudikačná vzdialenosť – AKV), ktorá sa merala testovaním na trenažéri chôdze. Medzi sekundárne koncové ukazovatele účinnosti patrila vzdialenosť, ktorú pacienti dokážu prejsť bez bolesti (prvotná klaudikačná vzdialenosť – PKV), meraná testovaním na trenažéri chôdze, a hodnotenia kvality života.

Primárna analýza, ktorá bola vopred špecifikovaná v protokoloch, preukázala štatisticky významne dlhšiu vzdialenosť, ktorú dokážu prejsť pacienti dostávajúci cilostazol 100 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom. Bodové odhady vo všetkých deviatich skúšaní uprednostnili cilostazol 100 mg dvakrát denne pred placebom a analýza preukázala štatistickú nadradenosť cilostazolu nad placebom v šiestich z deviatich skúšaní.

Spoločná metaanalýza týchto skúšaní s použitím pomeru geometrických priemerov pre hodnotu LOG (AKV pri poslednej návšteve/AKV na začiatku liečby) pre cilostazol oproti placebo preukázala liečebný účinok 1,15 (95 % IS: 1,11 – 1,19 pre AKV).

Vo všetkých skúšaní týkajúcich sa účinnosti sa v prípade cilostazolu zistilo vyššie percentuálne zlepšenie AKV v porovnaní s placebom, pričom tento výsledok bol štatisticky významný v 6 z 9 skúšaní. Rozsah zlepšenia bol v jednotlivých skúšaní medzi +28 % a +100 % pre cilostazol a – 10 % a +42 % pre placebo. Predĺženie vzdialenosti, ktorú pacienti dokážu prejsť, v porovnaní so začiatkom liečby bolo v prípade liečby cilostazolom o 35 % vyššie ako v prípade placeba. Výsledky pre sekundárne koncové ukazovatele boli konzistentné s výsledkami pre AKV.

Účinok cilostazolu na absolútne vzdialenosti, ktoré pacienti dokážu prejsť, na trenažéri chôdze vyjadrený ako absolútne predĺženie oproti vzdialenosti, ktorú pacienti dokážu prejsť, na začiatku liečby bol v rozsahu od +23 m do +109 m v porovnaní s rozsahom –2 m až +65 m pre placebo. Metaanalýza rozdielu vážených priemerov (WMD) naprieč deviatimi skúšaniami takisto preukázala konzistentnú účinnosť cilostazolu vo všetkých skúšaní. Hodnota WMD udáva odhad priemerného zlepšenia vzdialenosti, ktorú pacienti dokážu prejsť, oproti začiatku liečby 87,4 m pre cilostazol

100 mg dvakrát denne a 43,7 m pre placebo ($p < 0,0001$) s priemernou vzdialenosťou, ktorú pacienti dokážu prejsť, na začiatku liečby približne 133 m (zlepšenie o 66 % s cilostazolom). Výbor CHMP konštatoval, že predĺženie vzdialenosti, ktorú pacienti dokážu prejsť, na rovnom povrchu by bolo pravdepodobne väčšie ako predĺženie namerané na trenažéri chôdze, na ktorom bol nastavený sklon.

Pri posudzovaní sa brali do úvahy aj údaje týkajúce sa hodnotení kvality života a analýz respondentov, pretože tieto údaje objasňujú určité aspekty otázky klinického významu liečebného účinku, ktorú komplikuje skutočnosť, že úroveň prínosu lieku sa bude u pacientov pravdepodobne líšiť v závislosti od závažnosti symptómov intermitentnej klaudikácie (IK). Spoločné metaanalýzy výsledkov hlásených pacientmi z krátko prieskumu zdravotného stavu (SF-36) a dotazníkov o poruche chôdze (WIQ) preukázali významné účinky cilostazolu v porovnaní s placebom na fyzické fungovanie a skóre fyzickej zložky prieskumu SF-36, ako aj výrazné zlepšenie skóre rýchlosti a vzdialenosti vo WIQ. Vyšší podiel pacientov liečených cilostazolom, ktorí dokončili liečbu, bol klasifikovaný ako „reagujúci“ v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (39,6 % oproti 26,3 %), pričom „reagujúci“ pacienti boli definovaní ako pacienti, u ktorých sa prejedná vzdialenosť v porovnaní so začiatkom liečby predĺžila o 50 % alebo viac.

Výbor CHMP preto zaujal stanovisko, že cilostazol má štatisticky významný, aj keď mierny účinok na vzdialenosť, ktorú dokážu prejsť pacienti s IK a že prínos pre niektorých pacientov môže byť na klinicky významnej úrovni.

Klinická bezpečnosť

V tomto preskúmaní sa brali do úvahy údaje o bezpečnosti cilostazolu dostupné zo skúšaní týkajúcich sa účinnosti (strednodobé skúšania), z dlhodobého skúšania týkajúceho sa bezpečnosti CASTLE a zo štúdií zameraných na prevenciu mozgovej príhody, ako aj prípadové správy zo spontánnych zdrojov a neintervenčných štúdií.

V klinických skúšaniach neboli identifikované žiadne závažné bezpečnostné problémy. Najčastejšie nežiaduce udalosti zahŕňali bolesť hlavy, hnačku, abnormálnu stolicu, závraty, palpitácie a tachykardiu, ktoré už sú uvedené v informáciách o lieku. V klinických skúšaniach vrátane štúdie CASTLE sa nepozorovali žiadne signály zvýšenej mortality.

Primárnym cieľom skúšania CASTLE bolo vyhodnotiť dlhodobý účinok cilostazolu na mortalitu zo všetkých príčin. Štúdia CASTLE zahŕňala pacientov liečených maximálne 3 roky. Štúdia bola predčasne ukončená v dôsledku nižšej miery výskytu udalostí a vyššej miery predčasného ukončenia liečby u jednotlivých pacientov, ako sa očakávalo. Pomer rizika mortality (cilostazol oproti placebo) bol 0,94, 95 % IS [0,63 – 1,39].

Výsledky klinických skúšaní nepriniesli žiadne signály závažných srdcových arytmiických udalostí, ale zo spontánnych zdrojov a neintervenčných štúdií bol hlásený malý počet závažných udalostí (ventrikulárna tachykardia, predĺženie intervalu QT na elektrokardiograme (vrátane arytmie typu *torsade de pointes*)), pričom niektoré z týchto udalostí sa považovali za kompatibilné s chronotropnými účinkami cilostazolu. Výbor CHMP usúdil, že v týchto správach bolo ťažké vyhodnotiť príčinnú súvislosť, a to najmä vzhľadom na určitý stupeň neistoty vyplývajúci z prítomnosti iných ochorení u týchto pacientov. Konštatovalo sa však, že pôsobenie cilostazolu ako inhibítora enzýmu fosfodiesterázy (PDE-3) predstavuje potenciálne bezpečnostné riziko v súvislosti so srdcovými arytmiami, ktoré môžu byť dôsledkom zvýšenia pokojovej srdcovej frekvencie (je preukázané, že cilostazol zvyšuje srdcovú frekvenciu o ~5,1 a ~7,4 úderov za minútu pri povolených dávkach). V klinických skúšaniach boli dobre zdokumentované palpitácie a tachykardia. Výbor CHMP vzhľadom na to usúdil, že cilostazol má byť kontraindikovaný u pacientov so závažnou tachyarytmiou v anamnéze a že do informácií o lieku sa majú pridať dodatočné upozornenia.

Počas strednodobých klinických skúšaní týkajúcich sa účinnosti boli identifikované aj ďalšie nežiaduce udalosti, na ktoré sa zameriava pozornosť, ako napríklad ischémia myokardu (infarkt myokardu, angína pectoris a koronárnym cievny ochorením), kongestívne zlyhanie srdca a hypotenzia, pričom v skupine s cilostazolom bola vyššia incidencia ako v skupine s placebom. Tieto nerovnovážne pomery však predstavovali len malý počet udalostí. Konštatovalo sa, že v štúdii CASTLE sa zistila malá nadmiera prípadov srdcového zlyhania (cilostazol: 2,9 %, placebo: 2,4 %) a hypotenzie (cilostazol: 0,7 %, placebo: 0,1 %). Výbor CHMP preto usúdil, že cilostazol má byť kontraindikovaný u pacientov s nestabilnou angínou pectoris, infarktom myokardu v priebehu posledných 6 mesiacov alebo koronárnym zákrokom v priebehu posledných 6 mesiacov a že do informácií o lieku sa má pridať dodatočné upozornenie.

Obavy v súvislosti s hemoragickými udalosťami vyvolali aj účinky cilostazolu proti trombocytom. V skúšaní CASTLE sa pozorovala nižšia miera výskytu udalostí krvácania v skupine s cilostazolom ako v skupine s placebom, pričom súbežné užívanie aspirínu nezvýšilo frekvenciu krvácania v podskupine liečenej cilostazolom. Spoločná súbežná liečba aspirínom a klopidogrelom však

zvýšila riziko krvácania v skupine s cilostazolom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo. Výbor CHMP vzhľadom na to usúdil, že pacienti súbežne liečení dvomi alebo viacerými doplnkovými antitrombotikami alebo antikoagulanciami (ako sú napríklad aspirín/kyselina acetylsalicylová, klopidoogrel, heparín, warfarín, acenokumarol, dabigatran, rivaroxaban alebo apixaban) sa nemajú liečiť liekmi obsahujúcimi cilostazol.

Cilostazol je metabolizovaný hlavne enzýmami CYP3A4 a CYP2C19 a má dva hlavné účinné metabolity: OPC-13015 (dehydrocilostazol, 3-krát až 7-krát silnejší ako cilostazol) a OPC-13213 (trans-hydroxycilostazol, 2-krát až 5-krát slabší ako cilostazol). Vzhľadom na nárast vystavenia cilostazolu v dôsledku súbežného užívania inhibítorov enzýmov CYP3A4 a CYP2C19 (ako sú erytromycín, ketokonazol a omeprazol) výbor CHMP usúdil, že existuje vysoký potenciál liekových interakcií, ktoré môžu zvýšiť riziká spojené s cilostazolom, a preto usúdil, že je potrebné rozšíriť text v časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku. Výbor CHMP takisto odporučil znížiť dávku cilostazolu na 50 mg dvakrát denne v prípade súbežného užívania s týmito liekmi. V klinických skúšaníach u pacientov užívajúcich inhibítory enzýmov CYP3A4 a CYP2C19 sa preukázalo, že táto znížená dávka je klinicky účinná.

Celkový záver

Cilostazol je spojený s miernym, ale štatisticky významným predĺžením vzdialenosti, ktorú pacient s IK dokáže prejsť v porovnaní s placebom, čo sa potvrdilo aj s použitím mier kvality života. Pokiaľ ide o bezpečnosť, údaje z klinických skúšaní preukázali, že väčšina najčastejšie hlásených nežiaducich udalostí sú bolesti hlavy, hnačka, závraty, palpitácie, periférny edém a tachykardia, pričom tieto nežiaduce udalosti boli uvedené v informáciách o lieku. Farmakologické účinky cilostazolu však nasvedčujú tomu, že u niektorých pacientov môže spôsobovať závažné srdcové arytmie. Vzhľadom na účinky cilostazolu proti trombocytom sa navyše očakáva, že zvyšuje riziko krvácania. Príčinná súvislosť a rozsah tohto rizika sa však ťažko kvantifikujú pre neprítomnosť jasného signálu v klinických skúšaníach a určitý stupeň neistoty vyplývajúcej zo súbežného užívania iných liekov týmito pacientmi. Výhrady týkajúce sa liekových interakcií (najmä s inhibítormi enzýmov CYP3A4 a CYP2C19) a možnosti zvýšeného rizika nežiaducich účinkov sa vyriešili odporúčaním zníženia dávky na 50 mg dvakrát denne u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré inhibujú tieto enzýmy.

Vzhľadom na mierne prínosy cilostazolu a existujúce bezpečnostné výhrady je výbor toho názoru, že používanie cilostazolu sa má obmedziť na pacientov, pre ktorých by liečba predstavovala najväčší prínos, teda na tých, pre ktorých zmena životného štýlu (úspešný pokus prestať fajčiť a programy cvičenia) a iné vhodné zásahy neboli dostatočným prínosom. Dôkladne sa má zvážiť vhodnosť liečby cilostazolom, ako aj iné možnosti liečby, napríklad revaskularizácia.

Na žiadosť výboru CHMP sa vo februári 2013 uskutočnilo stretnutie *ad hoc* poradnej skupiny expertov. Experti boli najprv požiadaní, aby diskutovali o súčasnom štandardnom prístupe ku klinickému riadeniu periférneho artériového okluzívneho ochorenia (PAOO), o charakteristikách pacientov liečených cilostazolom a o klinickom význame prínosov cilostazolu. Experti boli toho názoru, že cilostazol má priaznivý účinok u pacientov s obmedzujúcou intermitentnou klaudikáciou, ktorí nevládajú program cvičenia. Cilostazol pomôže týmto pacientom prekonať prvú prekážku, čo im následne umožní ďalej predlžovať vzdialenosť, ktorú dokážu prejsť, pomocou cvičenia. Experti konštatovali, že prínos liekov obsahujúcich cilostazol bol malý, ale klinicky významný. Tento prínos bol dostatočný na obnovenie nezávislosti niektorých pacientov, ktorým poskytol podnet, aby začali s rehabilitačným programom. Všetci sa zhodli na nutnosti vyhodnotiť reakciu pacientov na liečbu po 3 mesiacoch a pokračovať v liečbe len v prípade pozitívneho výsledku. Experti potvrdili, že u niektorých pacientov sa často pozorovali menej závažné nežiaduce udalosti, ale žiaden z expertov nezaznamenal žiadne závažné vedľajšie účinky. Skupina expertov poukázala na spontánne správy o hemorágii v prípade užívania spolu s jedným alebo viacerými antitrombotikami, ale presvedčila ich neprítomnosť dôkazov z publikovaných placebom kontrolovaných štúdií. Konštatovali však, že v prípade trojitej liečby existuje určité riziko krvácania a že trojitej liečbe je potrebné sa vyhnúť (cilostazol a dve antitrombotiká). Experti sa zhodli na tom, že štúdia CASTLE mala určité obmedzenia (vrátane predčasného ukončenia štúdie a vysokej miery predčasného ukončenia liečby u jednotlivých pacientov, obmedzenia štúdie na niektoré skupiny pacientov, vylúčenia pacientov s vysokým rizikom a kontroly pacientov lekármi v 6-mesačných intervaloch), ale že niektoré z nich sa pri takej dlhodobej štúdii fázy IV očakávajú. Konštatovalo sa, že bolo hlásených menej nežiaducich udalostí, ako sa očakávalo. Experti usúdili, že zaradení pacienti predstavovali rozumnú vzorku reálneho života a že len ťažko možno tvrdiť, že štúdia je nepresvedčivá. Zhodli sa na tom, že v rámci hlavných kardiovaskulárnych koncových ukazovateľov sa preukázal konzistentný trend bezpečnosti cilostazolu na rovnakej úrovni ako v prípade placeba. Hoci išlo o analýzu *post hoc*, prevládlo presvedčenie, že dôkaz, že v súčasnosti akceptovaná hodnota kardiovaskulárnych (KV) udalostí MACE v štúdiách nových liekov (KV smrť, nesmrteľný infarkt myokardu a mozgová príhoda) bola štatisticky významne nižšia v liečebnej

skupine, predstavuje silné uistenie o KV bezpečnosti. Skupina usúdila, že v praxi by bolo možné vylúčiť pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, pričom by sa tým obmedzilo aj riziko liekových interakcií s antitrombotikami (pretože väčšina pacientov v týchto skupinách by dostávala duálnu antitrombotickú liečbu). Skupina privítala návrh držiteľov povolení na uvedenie na trh odporučiť zníženie dávky na 50 mg dvakrát denne v niektorých podskupinách pacientov. Celkovo bola skupina toho názoru, že v prípade malej skupiny pacientov s nízkym rizikom kardiovaskulárnych komorbidít, pacientov s obmedzujúcim intermitentným krívaním, ktorí nevládajú počiatočnú rehabilitáciu cvičením, alebo pacientov, u ktorých nie je vhodná revaskularizácia, môže tento liek zohrávať určitú úlohu.

Vzhľadom na všetky dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti cilostazolu a na závery stretnutia *ad hoc* skupiny expertov sa výbor CHMP zhodol na viacerých opatreniach vrátane obmedzenia indikácie na „použitie v druhej línii u pacientov, u ktorých zmena životného štýlu (vrátane úspešného pokusu prestať fajčiť a programov cvičenia (pod dohľadom)) a iné vhodné zásahy dostatočne nezlepšili symptómy intermitentnej klaudikácie“ a pridania troch nových kontraindikácií u pacientov so závažnou tachyarytmiou v anamnéze, pacientov súbežne liečených dvomi alebo viacerými ďalšími antitrombotikami alebo antikoagulanciami a pacientov s nestabilnou angínou pectoris, infarktom myokardu v priebehu posledných 6 mesiacov alebo koronárnym zákrokom v priebehu posledných 6 mesiacov.

Teraz sa odporúča aj dôkladnejšie monitorovanie úspechu liečby po 3 mesiacoch namiesto po 6 mesiacoch, pričom v prípade, že by sa účinok liečby cilostazolom považoval za nedostatočný, liečba by sa prerušila. Liečbu cilostazolom majú začínať len lekári so skúsenosťami s riadením intermitentnej klaudikácie po dôkladnom zvážení vhodnosti liečby cilostazolom, ako aj iných možností liečby, napríklad revaskularizácie.

S cieľom minimalizovať riziko interakcie lieku s metabolizmom sa do súhrnu charakteristických vlastností lieku pridali upozornenia, pričom teraz sa odporúča znížiť dávku na 50 mg dvakrát denne u pacientov užívajúcich lieky inhibujúce enzým CYP3A4 alebo 2C19.

Opatrenia dohľadu nad liekmi sa majú zintenzívniť predkladaním správ PSUR každých 6 mesiacov, a to vrátane správ o bezpečnosti zameraných na kardiovaskulárne nežiaduce udalosti, hemoragické nežiaduce udalosti a neschválené použitie.

S cieľom zaistiť informovanosť zdravotníckych pracovníkov o správnych indikáciách na použitie lieku zaviedol držiteľ povolenia na uvedenie na trh nasledujúce opatrenia: aktívnu komunikáciu s lekármi na webovej stránke Otsuka Europe a preškolenie tímov poskytujúcich informácie o liekoch a tímov predajcov v krajinách, v ktorých sa cilostazol predáva. Výbor CHMP schválil priame oznámenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorým rýchlo oznámi výsledok tohto preskúmania.

Výbor CHMP schválil dve štúdie o používaní lieku (DUS), v ktorých sa bude zisťovať účinnosť uvedených opatrení. V prvej DUS sa získajú východiskové údaje s cieľom opísať charakteristiky nových používateľov cilostazolu, trvanie užívania cilostazolu a vzory predčasného ukončenia liečby. Štúdia sa zameria aj na kvantifikáciu neschváleného použitia, opis vzorov dávkovania a identifikáciu lekárskeho špecializácií lekárov predpisujúcich cilostazol. Cieľom druhej DUS bude vyhodnotiť účinnosť navrhovaných zmien súhrnu charakteristických vlastností lieku, vzdelávacích iniciatív a iných realizovaných opatrení na minimalizovanie rizika z hľadiska obmedzenia neschváleného použitia a dodržiavania súhrnu charakteristických vlastností lieku predpisujúcimi lekármi v porovnaní s východiskovými údajmi. Výbor CHMP schválil protokol týchto štúdií.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navyše súhlasil s tým, že uskutoční mechanistické štúdiu zameranú na získanie ďalších informácií o účinkoch cilostazolu s aspirínom alebo klopidoogrelom na agregáciu trombocytov a o ich vplyve na čas trvania krvácania. Vyhodnotia sa prípady nadmerného času krvácania počas liečby cilostazolom mimo vopred špecifikovaného rozsahu, ktorý bude definovaný v protokole, a keď bude k dispozícii záverečná správa zo štúdie, navrhnu sa vhodné opatrenia na minimalizovanie rizika.

Pomer prínosu a rizika

Výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov s obsahom cilostazolu určených na zlepšenie maximálnej vzdialenosti, ktorú dokážu prejsť a maximálnej vzdialenosti, ktorú dokážu prejsť bez bolesti pacienti s intermitentnou klaudikáciou (IK), u ktorých sa nevyskytujú pokojové bolesti a neexistujú dôkazy nekrózy periférneho tkaniva (periférne artériové ochorenie, štádium Fontaine II), zostáva za normálnych podmienok používania pozitívny pod podmienkou splnenia dohodnutých požiadaviek v súvislosti s obmedzeniami, upozorneniami, zmenami v informáciách o lieku a opatreniami na minimalizovanie rizika.

Odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na trh

Keďže

- výbor zvážil postup podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES pre lieky obsahujúce cilostazol,
- výbor preskúmal všetky údaje poskytnuté písomne a počas ústneho vysvetlenia držiteľmi povolení na uvedenie na trh a výsledok stretnutia *ad hoc* poradnej skupiny expertov,
- výbor preskúmal všetky údaje o nežiaducich reakciách na liek a údaje z klinických skúšaní týkajúcich sa cilostazolu, najmä kardiovaskulárnych udalostí a reakcií krvácania. Hoci údaje z klinických skúšaní nepotvrdili bezpečnostné obavy identifikované v spontánných správach o nežiaducich reakciách, výbor CHMP dospel k záveru, že riziko krvácania a niektorých kardiovaskulárnych udalostí vrátane tachyarytmií nemožno vylúčiť u rizikových pacientov. Výbor CHMP takisto dospel k záveru, že riziko krvácania bolo vyššie u pacientov súbežne liečených dvomi alebo viacerými ďalšími antitrombotikami alebo antikoagulanciami. Výbor zastáva stanovisko, že vzhľadom na metabolizmus cilostazolu existuje potenciál interakcií, ktoré môžu zvýšiť riziká spojené s cilostazolom;
- vzhľadom na uvedené bezpečnostné riziká výbor schválil viacero opatrení na minimalizovanie rizika vrátane zmien v informáciách o lieku, ktoré rozširujú text s cieľom znížiť riziko hemoragických udalostí, srdcových udalostí a potenciálnych liekových interakcií (kontraindikácie u rizikových pacientov, odporúčanie na úpravu dávky, rozšírenie upozornenia na zabezpečenie vhodnosti liečby cilostazolom). Výbor CHMP súhlasil aj so zavedením opatrení na zaistenie informovanosti zdravotníckych pracovníkov o podmienkach používania lieku. Výbor nakoniec schválil uskutočnenie štúdií o používaní lieku zameraných na opis charakteristík nových používateľov cilostazolu, trvania užívania cilostazolu a vzorov predčasného ukončenia liečby s cieľom vyhodnotiť účinnosť realizovaných opatrení na minimalizovanie rizika,
- výbor konštatuje, že prínos cilostazolu je mierny, ale že u pacientov s intermitentnou klaudikáciou sa preukázal štatisticky významný nárast vzdialenosti, ktorú dokážu prejsť, v porovnaní s placebom,
- výbor zastáva stanovisko, že pre niektorých pacientov môže byť liečba cilostazolom prínosná na klinicky významnej úrovni, ale vzhľadom na existujúce bezpečnostné riziká výbor považoval za vhodné obmedziť jeho používanie na pacientov, ktorí nereagovali na liečbu formou zmeny životného štýlu, a odporučiť pokračovanie liečby len u pacientov, u ktorých sa v priebehu prvých 3 mesiacov prejavila zmysluplná reakcia,
- výbor na základe toho dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich cilostazol je za normálnych podmienok používania pozitívny len v prípade použitia v druhej línii u pacientov, u ktorých zmena životného štýlu a iné vhodné zásahy dostatočne nezlepšili symptómy intermitentnej klaudikácie, a pod podmienkou prijatia schválených opatrení na minimalizovanie rizika vrátane zmien v informáciách o lieku,

výbor CHMP preto odporučil zmeniť podmienky povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce cilostazol uvedené v prílohe I v súlade so zmenami súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov, ktoré sú stanovené v prílohe III, a pod podmienkou splnenia podmienok stanovených v prílohe IV.