

Część VI: Streszczenie planu zarządzania ryzykiem.

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego.

VI.2.1 Przegląd rozpowszechnienia choroby.

Szacuje się, że chromanie przestankowe (ang. *Intermittent Claudication*, IC) występuje u 5% mężczyzn i 2,5% kobiet powyżej 60 roku życia [Shammas, 2007]. Dane epidemiologiczne dotyczące populacji docelowej, dla której produkt leczniczy Stepcil zawierający cilostazol jest wskazany (w celu uzyskania poprawy w zakresie maksymalnego dystansu marszu bez wystąpienia bólu u pacjentów z chromaniem przestankowym, u których nie stwierdza się obecności bólu w trakcie spoczynku ani dowodów martwicy tkanek obwodowych) nie są dostępne, choć szacuje się, że jest to mniej niż 5% mężczyzn i 2,5% kobiet powyżej 60 roku życia.

Wzrost częstości występowania kołatania serca i obrzęku obwodowego zaobserwowano po połączeniu cilostazolu z innymi lekami rozszerzającymi naczynia, które wywołują częstoskurcz odruchowy, np. dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego. Jedynym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia u $\geq 3\%$ pacjentów leczonych cilostazolem był ból głowy. Inne częste przyczyny odstawienia leku obejmowały kołatanie serca i biegunkę (oba objawy u 1,1%). Cilostazol może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, a ryzyko to może nasilać równoległe stosowanie z innym lekiem o takim potencjale działania. Ryzyko krwawienia do gałki ocznej może być większe u pacjentów z cukrzycą [SmPC].

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii.

Stepcil należy do grupy leków tzw. inhibitorów fosfodiesterazy typu 3.

Wywołuje on różne działania, które obejmują rozszerzenie niektórych naczyń krwionośnych oraz zmniejszenie aktywności krzepnięcia (zbrylania się) niektórych krwinek, zwanych płytkami krwi, wewnątrz naczyń krwionośnych.

Stepcil został przepisany w celu leczenia „chromania przestankowego”. Chromanie przestankowe to ból typu skurczowego w kończynach dolnych występujący podczas chodzenia, który jest spowodowany niedostatecznym dopływem krwi do nóg. Stepcil zwiększa odległość, jaką pacjent może przejść bez wystąpienia bólu, poprzez poprawę krążenia krwi w kończynach dolnych. Stepcil zaleca się wyłącznie pacjentom, u których

modyfikacje stylu życia (w tym zaprzestanie palenia i zwiększenie intensywności ćwiczeń) i inne odpowiednie interwencje nie złagodziły w wystarczającym stopniu objawów. Ważne jest, aby w trakcie leczenia cilostazolem pacjent nadal stosował wprowadzone modyfikacje stylu życia.

Na podstawie danych uzyskanych w 9 badaniach z kontrolą placebo (w których cilostazol otrzymało 1634 pacjentów) wykazano, że cilostazol przynosi poprawę w zakresie zdolności wysiłkowej, ocenianej w oparciu o zmiany bezwzględnego dystansu chromania (ACD, czyli maksymalny odcinek marszu) oraz początkowego dystansu chromania (ICD, czyli odległość, którą pacjent jest w stanie przejść bez wystąpienia bólu) w badaniu na bieżni. Po 24 tygodniach leczenia cilostazol w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększał średnią wartość ACD w zakresie od 60,4 do 129,1 metra, a średni przyrost wartości ICD wahał się od 47,3 do 93,6 metra.

Metaanaliza w oparciu o ważoną różnicę średnich z 9 badań wskazała, że nastąpiła znacząca bezwzględna ogólna poprawa od początku badania o 42 m w zakresie maksymalnego odcinka marszu (ACD) dla cilostazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę w porównaniu z poprawą obserwowaną dla placebo. Odpowiada to względnej poprawie o 100% w stosunku do placebo. Działanie to wydawało się mniejsze u chorych na cukrzycę w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy.

VI.2.3 Brakujące informacje dotyczące korzyści wynikających z terapii.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cilostazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego nie wolno stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach donoszono o przenikaniu cilostazolu do mleka. Nie wiadomo, czy cilostazol przenika do pokarmu kobiecego. Z uwagi na potencjalne szkodliwe działanie u nowonarodzonego dziecka karmionego piersią przez matkę poddawaną leczeniu, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w okresie karmienia piersią.

Populacja pediatryczna

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci.

VI.2.4 Streszczenie danych o bezpieczeństwie.

Ważne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Znane informacje	Zapobieganie
Problemy związane z sercem (zdarzenie kardiologiczne)	<p>Cilostazol wywołuje różne działania, które obejmują rozszerzenie niektórych naczyń krwionośnych oraz zmniejszenie aktywności krzepnięcia (zbrylania się) niektórych krwinek, zwanych płytkami krwi, wewnątrz naczyń krwionośnych.</p> <p>Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano doniesienia o podejrzeniu wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w szczególności wpływu na serce, a także przypadki ciężkiego krwawienia.</p> <p>Wyniki wielu badań post-marketingowych sugerują, że w leczeniu długotrwałym cilostazolem wzrasta ryzyko zdarzeń sercowych u pacjentów z problemami kardiologicznymi.</p>	<p>Kiedy nie przyjmować leku Stepcil :</p> <ul style="list-style-type: none">• jeśli pacjent ma niewydolność serca;• jeśli pacjent odczuwa uporczywy ból w klatce piersiowej, w stanie spoczynku, lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy przeżył zawał lub operację serca;• jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości przypadki utraty przytomności spowodowane chorobą serca, lub inne ciężkie zaburzenia rytmu serca. <p>Należy poinformować lekarza, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none">• pacjent ma ciężkie zaburzenia serca lub zaburzenia rytmu serca;• pacjent ma zaburzenia ciśnienia krwi. <p>Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Stepcil, należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie krwi, ponieważ Stepcil może wykazywać dodatkowe działanie obniżające ciśnienie krwi. Jeśli ciśnienie krwi spada zbyt nisko, może to powodować przyspieszone bicie serca. Do leków obniżających ciśnienie krwi, należą:</p> <ul style="list-style-type: none">• leki moczopędne (np. hydrochlorotiazyd, furosemid),• leki blokujące kanały wapniowe (np. werapamil,

		<p>amlodypina),</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory ACE (np. kaptopryl, lizynopryl), • leki blokujące receptory angiotensyny II (np. walsartan, kandesartan), • leki betaadrenolityczne (np. labetalol, karwedilol).
<p>Problemy z krwawieniami (krwawienia i zaburzenia krzepnięcia)</p>	<p>Cilostazol wywołuje różne działania, które obejmują rozszerzenie niektórych naczyń krwionośnych oraz zmniejszenie aktywności krzepnięcia (zbrylania się) niektórych krwinek, zwanych płytkami krwi, wewnątrz naczyń krwionośnych.</p> <p>Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano doniesienia o podejrzeniu wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w szczególności wpływu na serce, a także przypadki ciężkiego krwawienia.</p> <p>Wyniki badań post-marketingowych sugerują, że w leczeniu długotrwałym cilostazolem wzrasta ryzyko krwawień i krwotoków u pacjentów przyjmujących cilostazol i inne leki przeciwplatekcyjne.</p>	<p>Kiedy nie przyjmować leku Stepcil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli stwierdzono u pacjenta stany, mogące zwiększać ryzyko wystąpienia krwawień lub siniaków, takie, jak: <ul style="list-style-type: none"> - aktywny wrzód żołądka, - udar przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - problemy z oczami u pacjentów z cukrzycą, - zaburzenia ciśnienia krwi niekontrolowane w wystarczającym stopniu; • jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel, lub inne połączenie dwóch lub więcej leków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia (w razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty); • jeśli pacjent ma ciężką chorobę nerek i ciężką lub umiarkowaną stopnia chorobę wątroby. <p>Podczas przyjmowania leku Stepcil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli pacjent będzie musiał poddać się operacji, w tym zabiegom stomatologicznym, powinien poinformować lekarza bądź stomatologa, o

		<p>przyjmowaniu leku Stepcil.</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli pacjent zaobserwuje u siebie zwiększoną skłonność do powstawania siniaków lub krwawień, należy odstawić lek i poinformować o tym lekarza.
Stosowanie innych leków, które rozrzedzają krew (stosowanie jednocześnie z lekami przeciwplatekowymi)	Stosowanie Stepcilu i innych leków rozrzedzających krew lub leków o podobnym działaniu może nasilać krwawienie i ryzyko krwawień. Ta sytuacja może być poważna i stanowić zagrożenie dla życia.	Cilostazol nie powinien być stosowany jeśli pacjent przyjmuje kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel lub inne połączenie dwóch lub więcej leków, które zwiększają ryzyko krwawień.

Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Znane informacje
Stosowanie poza wskazaniami	Stepcil zaleca się wyłącznie pacjentom, u których modyfikacje stylu życia (w tym zaprzestanie palenia i zwiększenie intensywności ćwiczeń) i inne odpowiednie interwencje nie złagodziły w wystarczającym stopniu objawów. Ważne jest, aby w trakcie leczenia cilostazolem pacjent nadal stosował wprowadzone modyfikacje stylu życia. Jednakże, stosowanie Stepcilu nie będzie ograniczone tylko do tego wskazania, stąd ryzyko stosowania Sepcilu jako terapii pierwszego rzutu chromania wciąż istnieje i powinno być traktowane jako jeden z potencjalnych zagrożeń dla Stepcilu.

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Znane informacje
Stosowanie poza wskazaniami	Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cilostazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego nie wolno stosować w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach donoszono o przenikaniu cilostazolu do mleka. Nie wiadomo, czy cilostazol przenika do pokarmu kobiecego. Z uwagi na potencjalne szkodliwe działanie u nowonarodzonego dziecka karmionego piersią przez matkę poddawaną leczeniu, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w okresie karmienia piersią.
Stosowanie cilostazolu u dzieci	Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci.

VI.2.5 Podsumowanie kroków podejmowanych w celu ograniczenia ryzyka dotyczących bezpieczeństwa.

Produkt leczniczy Stepcil, 100 mg, tabletki posiada Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących minimalizacji ryzyka przeznaczoną dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia. Ulotka dołączona do opakowania stanowi skróconą wersję ChPL napisaną w języku zrozumiałym dla pacjenta. Przedstawione w tych dokumentach działania traktowane są jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Wszystkie wyżej wymienione czynniki ryzyka i środki minimalizujące ryzyko znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla Pacjenta Stepcila i zostały przygotowane zgodnie z decyzją wykonawczą Komisji Europejskiej opublikowanej 24.06.2013 w sprawie pozwoleń na dopuszczenie produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancję czynną "*cilostazol*".

Na skutek implementacji zaleceń Komisji Europejskiej opublikowanych 24.06.2013 odnośnie artykułu 31 dyrektywy 2001/8 /WE Parlamentu Europejskiego i Rady Europejskiej, podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi zawierających substancję czynną "*cilostazolu*" zobligowane są do skrócenie odstępu pomiędzy okresowymi raportami PSUR z 3 lat do 6 miesięcy do 2016 roku. W składanych co 6 miesięcy raportach PSUR zwracana będzie szczególna uwaga na sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem i stosowaniu leku niezgodnie z zaleceniami.

Charakterystyka Produktu Leczniczego i ulotka dla pacjenta produktu leczniczego Stepcil, 100 mg, tabletki znajdzie na stronie URPL.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu.

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w czasie.

Nie dotyczy.