

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících cilostazol (viz příloha I)

Cilostazol je dihydrochinolinonový derivát, který patří do farmakoterapeutické skupiny antitrombotik, inhibitorů agregace krevních destiček s výjimkou heparinu. Cilostazol je dihydrochinolinonový derivát, který inhibuje fosfodiesterázu cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP), čímž tlumí odbourávání cAMP a zvyšuje tak hladiny cAMP v krevních destičkách a krevních cévách. To vede k inhibici aktivace a agregace krevních destiček a k prevenci uvolnění protrombotických zánětlivých a vazoaktivních látek. Vazodilatační účinky cilostazolu mohou být také zprostředkovány vzestupem cAMP. Cilostazol také inhibuje proliferaci hladkých svalových buněk cév a snižuje hladinu triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL cholesterolu.

Terapeutickou indikací, která byla schválena pro přípravky obsahující cilostazol v Evropě, je zlepšení maximální vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít, a maximální vzdálenosti, kterou pacient ujde bez bolesti, u pacientů s intermitentními klaudikacemi, kteří netrpí klidovou bolestí a nejsou u nich důkazy o přítomnosti nekrózy periferní tkáně (onemocnění periferních tepen, stadium II dle Fontaina).

Tento postup přezkoumání dle článku 31 byl zahájen Španělskem po přezkoumání zpráv o bezpečnosti obdržенých v souvislosti s cilostazolem během prvních 18 měsíců po uvedení přípravků obsahujících cilostazol na španělský trh (cilostazolu byla udělena licence ve Španělsku v roce 2008). Hlavní obavy španělského orgánu se soustředily na obdržенé zprávy týkající se kardiovaskulárních reakcí (včetně fatálních případů infarktu myokardu, anginy pectoris a arytmií) a hemoragických reakcí i lékových interakcí. Ve studii užívání léků provedené v jedné oblasti Španělska bylo zjištěno, že pacienti dostávající cilostazol byli starší a užívali více souběžně podávaných léků než pacienti v klinických studiích. Španělsko proto předložilo záležitost cilostazolu výboru CHMP / agentuře EMA k přezkoumání s požadavkem, aby bylo vydáno stanovisko dle článku 31 směrnice 2001/83/ES ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující cilostazol zachována, pozměněna, pozastavena či stažena.

Klinická účinnost

Účinnost cilostazolu byla hodnocena ve 14 klinických studiích, do kterých bylo zařazeno více než 4 000 pacientů s intermitentními klaudikacemi. Tyto studie zahrnovaly i osm dvojitě zaslepených kontrolovaných studií fáze III, z nichž dvě srovnávaly účinnost cilostazolu se srovnávací léčivou látkou (pentoxifylinem) a placebem po dobu 24 týdnů. Kromě toho byla provedena i dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie účinnosti fáze IV (studie PACE) s pentoxifylinem jako srovnávací léčivou látkou. Randomizováno bylo celkem 3 122 pacientů, přičemž tito pacienti obdrželi minimálně jednu dávku zkoumaného přípravku v rámci 9 studií účinnosti. Primárním sledovaným parametrem v devíti studiích účinnosti (tzv. střednědobé studie) byla maximální vzdálenost, kterou je pacient schopen ujít (absolutní klaudikační vzdálenost – ACD, z angl. *absolute claudication distance*), měřená pomocí testu na trenažeru chůze. Sekundární sledované parametry účinnosti zahrnovaly maximální vzdálenost, kterou pacient ujde bez bolesti (počáteční klaudikační vzdálenost – ICD, z angl. *initial claudication distance*), měřenou pomocí testu na trenažeru chůze a hodnocení kvality života.

Primární analýza, předem specifikovaná v protokolech, prokázala statisticky významně delší vzdálenost, kterou pacient ujde, u pacientů, kteří dostávali dvakrát denně 100 mg cilostazolu, oproti pacientům, kteří dostávali placebo. Odhady sledovaných parametrů ze všech devíti studií hovořily ve prospěch cilostazolu podávanému v dávce 100 mg dvakrát denně oproti placebo a analýza prokázala statistickou nadřazenost cilostazolu oproti placebo v šesti z devíti studií.

Společná metaanalýza těchto studií s použitím poměru geometrických průměrů pro LOG (ACD při poslední návštěvě / ACD na začátku léčby) u cilostazolu oproti placebo prokázala účinek léčby 1,15 (95% interval spolehlivosti: 1,11–1,19) u ACD.

Ve všech studiích účinnosti vykazoval cilostazol vyšší procentuální zlepšení u ACD ve srovnání s placebem a toto zlepšení bylo statisticky významné v 6 z 9 studií. Rozsah zlepšení v jednotlivých studiích se pohyboval od +28 % do +100 % u cilostazolu a od -10 % do +42 % u placebo. Nárůst vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít oproti této vzdálenosti na začátku léčby, byl u léčby cilostazolem o 35 % vyšší než u léčby placebem. Výsledky u sekundárních sledovaných parametrů účinnosti byly konzistentní s výsledky u ACD.

Účinek cilostazolu na absolutní vzdálenost, kterou pacient ujde na trenažeru chůze, vyjádřený jako absolutní nárůst oproti vzdálenosti, kterou pacient ušel na začátku léčby, se pohyboval mezi +23 m až +109 m ve srovnání s -2 m až +65 m u placebo. Metaanalýza rozdílů vážených průměrů (WMD, z angl. *weighted mean difference*) napříč devíti studiemi také prokázala konzistentní účinnost

cilostazolu v těchto studiích. WMD odhady průměrného zlepšení vzdálenosti, kterou pacient ujde oproti začátku léčby, byly u cilostazolu podávaného v dávce 100 mg dvakrát denně 87,4 m a u placebo 43,7 m ($p < 0,0001$), přičemž průměrná vzdálenost, kterou byl pacient schopen ujít na začátku léčby, byla přibližně 133 m (66% zlepšení u cilostazolu). Výbor CHMP konstatoval, že prodloužení vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít na rovném podkladu, je pravděpodobně vyšší než zvýšení vzdálenosti naměřené na trenažeru chůze, který je nastaven v nakloněné pozici.

Při analýze byly zohledněny údaje vztahující se k hodnocení kvality života a analýze pacientů reagujících na léčbu, protože tyto údaje poskytují určitý vhled do problematiky klinického významu efektu léčby, která je komplikována skutečností, že u pacientů je pravděpodobná různá úroveň přínosu v závislosti na závažnosti jejich symptomů intermitentních klaudikací. Společné metaanalýzy výstupů udávaných pacienty na základě krátkodobých zdravotních přehledů (SF-36) a dotazníku poruchy chůze (WIQ, z angl. *Walking Impairment Questionnaire*) ukazují významný přínos cilostazolu oproti placebo u fyzického fungování a zlepšení fyzické komponenty skóre SF-36 i významné zlepšení skóre rychlosti a vzdálenosti dle WIQ. Z pacientů, kteří dokončili studii, byl větší podíl pacientů hodnocen jako „pacienti reagující na léčbu“ ve skupině léčené cilostazolem oproti skupině léčené placebem (39,6 % oproti 26,3 %), přičemž „pacienti reagující na léčbu“ byli definováni jako pacienti, u nichž se vzdálenost, kterou byli schopni ujít, zlepšila o více než 50 % oproti začátku léčby.

Výbor CHMP byl proto toho názoru, že u pacientů s intermitentními klaudikacemi má cilostazol statisticky významný, i když mírný účinek na vzdálenost, kterou je pacient schopen ujít, a že přínos u některých pacientů může být na klinicky významné úrovni.

Klinická bezpečnost

V tomto přehledu byly použity bezpečnostní údaje dostupné pro cilostazol ze studií účinnosti (střednědobé studie), studie dlouhodobé bezpečnosti CASTLE a studií prevence mozkové mrtvice i kazuistiky ze spontánních zdrojů a neintervenčních studií.

V klinických studiích nebyla zjištěna žádná významná bezpečnostní rizika. Nejčastější nežádoucí příhody zahrnovaly bolest hlavy, průjem, abnormální stolici, závrať, palpitace a tachykardii, které jsou již uvedeny v informacích o přípravku. V klinických studiích, včetně studie CASTLE, nebylo pozorováno nic, co by nasvědčovalo zvýšené mortalitě.

Primárním cílem studie CASTLE bylo hodnocení dlouhodobého účinku cilostazolu na celkovou mortalitu. Studie CASTLE zahrnovala pacienty, kteří byli léčeni po dobu až 3 let. Studie byla ukončena předčasně v důsledku nižšího výskytu událostí, než se očekávalo, a kvůli vyšší míře předčasného vystoupení ze studie, než se očekávalo. Poměr rizika u mortality (cilostazol versus placebo) byl 0,94, 95% interval spolehlivosti [0,63–1,39].

Výsledky z klinických studií neukazovaly na závažné příhody ve smyslu srdečních arytmií, ale ze zdrojů spontánního hlášení / neintervenčních studií byl hlášen malý počet závažných příhod (komorová tachykardie, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu (včetně torsade de pointes), přičemž některé z těchto příhod byly považovány za kompatibilní s chronotropními účinky cilostazolu. Výbor CHMP byl toho názoru, že u těchto hlášení je obtížné hodnotit kauzalitu, zvláště vzhledem k úrovni zkreslení způsobeného dalšími onemocněními těchto pacientů. Bylo nicméně konstatováno, že účinnost cilostazolu jako inhibitoru enzymu fosfodiesterázy (PDE-3) zvyšuje potenciálně bezpečnostní riziko ve smyslu srdečních arytmií, k nimž může dojít v důsledku zvýšení klidové tepové frekvence (u cilostazolu bylo prokázáno, že zvyšuje srdeční frekvenci o přibližně 5,1, respektive 7,4 tepů za minutu v registrovaných dávkách). V klinických studiích byly dobře zdokumentovány palpitace a tachykardie. Vzhledem k tomu byl výbor CHMP toho názoru, že cilostazol by měl být kontraindikován u pacientů s anamnézou závažných tachyarytmií a do informací o přípravku by měla být vložena další upozornění.

Během střednědobých klinických studií účinnosti byly zjištěny také další nežádoucí příhody, na které je zaměřena pozornost, např. ischemie myokardu (infarkt myokardu, angina pectoris, onemocnění věnčitých tepen), městnavé srdeční selhání a hypotenze, přičemž vyšší incidence těchto příhod byla zaznamenána ve skupině léčené cilostazolem ve srovnání se skupinou léčenou placebem. Tato nerovnováha se nicméně týkala malého množství příhod. Bylo konstatováno, že počet případů srdečního selhání (cilostazol: 2,9 % versus placebo: 2,4 %) a hypotenze (cilostazol: 0,7 % versus placebo: 0,1 %) ve studii CASTLE byl mírně vyšší. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že cilostazol by měl být kontraindikován u pacientů s nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu v posledních 6 měsících nebo koronární intervencí v posledních 6 měsících a do informací o přípravku by mělo být zařazeno další upozornění.

Protisrážlivé působení cilostazolu vyvolalo také obavu z hemoragických příhod. Ve studii CASTLE byla pozorována nižší úroveň krvácivých událostí v rameni léčeném cilostazolem než v rameni léčeném placebem a souběžné použití aspirinu nezvyšovalo v podskupině léčené cilostazolem frekvenci krvácení. Souběžná léčba aspirinem a klopido-grelem (podávanými společně) nicméně zvyšovala ve skupině léčené cilostazolem riziko krvácení ve srovnání s pacienty léčenými placebem. S ohledem na tuto skutečnost byl výbor CHMP toho názoru, že pacienti léčení dvěma či více dalšími protisrážlivými nebo antikoagulačními přípravky (jako je aspirin/kyselina acetylsalicylová, klopido-grel, heparin, warfarin, acenokoumarol, dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban) by neměli být léčení přípravky obsahujícími cilostazol.

Cilostazol se metabolizuje zejména enzymy CYP3A4 a CYP2C19 a má dva hlavní aktivní metabolity, OPC-13015 (dehydrocilostazol, 3–7x silnější než cilostazol) a OPC-13213 (trans-hydroxy-cilostazol, 2–5x slabší než cilostazol). Vzhledem k nárůstu expozice cilostazolu v důsledku souběžného použití inhibitorů CYP3A4 a CYP2C19 (jako je erythromycin, ketokonazol a omeprazol) byl výbor CHMP toho názoru, že existuje vysoký potenciál interakcí s jinými léčivými přípravky, které by mohly zvýšit rizika spojená s cilostazolem. Výbor byl tudíž toho názoru, že znění souhrnu údajů o přípravku v bodě 4.5 by mělo být rozšířeno. Výbor CHMP také doporučil při souběžném použití s takovými léčivými přípravky snížit dávku na 50 mg cilostazolu dvakrát denně. Klinická účinnost takové snížené dávky byla prokázána v klinických studiích u pacientů užívajících inhibitory CYP3A4 nebo CYP2C19.

Celkový závěr

Cilostazol je u pacientů s intermitentními klaudikacemi spojen s mírným, ale statisticky významným zvýšením vzdálenosti, kterou jsou tito pacienti schopni ujít, oproti placebu, což bylo také prokázáno při použití ukazatelů kvality života. Co se týče bezpečnosti, údaje z klinických studií ukázaly, že nejčastěji udávané nežádoucí příhody zahrnují bolest hlavy, průjem, závrať, palpitace, periferní edém a tachykardii a tyto nežádoucí příhody byly uvedeny v informacích o přípravku. Farmakologické účinky cilostazolu nicméně ukazují, že u některých pacientů by cilostazol mohl způsobit závažnější srdeční arytmiie. Vzhledem k jeho protisrážlivému působení se dá navíc očekávat, že cilostazol bude zvyšovat riziko krvácení. Příčinnou souvislost a velikost tohoto rizika lze nicméně pouze obtížně kvantifikovat vzhledem k absenci jasného signálu v klinických studiích a vzhledem k úrovni zkreslení z důvodu dalších přípravků souběžně užívaných těmito pacienty. Obavy týkající se interakcí s dalšími léky (zejména inhibitory CYP3A4 a CYP2C19) a možnost zvýšeného rizika nežádoucích účinků byly zohledněny v rámci doporučení snížit dávku na 50 mg dvakrát denně u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které tyto enzymy inhibují.

Vzhledem k mírnému přínosu cilostazolu a existujícím obavám týkajícím se bezpečnosti je výbor CHMP toho názoru, že použití cilostazolu by mělo být omezeno na pacienty, pro něž by mohla být léčba největším přínosem, tj. pacienty, u kterých nebyly úprava životního stylu (ukončení kouření a programy fyzického cvičení) ani další vhodná opatření dostatečně přínosné. Vhodnost léčby cilostazolem je nutné pečlivě posoudit spolu s dalšími léčebnými možnostmi, např. revaskularizací.

Na žádost výboru CHMP bylo svoláno v únoru 2013 *ad hoc* setkání poradní skupiny odborníků. Odborníci byli nejprve požádáni, aby prodiskutovali současný standardní přístup v rámci klinické léčby okluzní nemoci periferních tepen, charakteristiky pacientů léčených cilostazolem a klinický význam přínosů cilostazolu. Odborníci byli toho názoru, že cilostazol má prospěšný účinek u pacientů s omezenými intermitentními klaudikacemi, kteří nejsou schopni fyzického cvičení. Cilostazol pomůže těmto pacientům překonat první překážku, což jim umožní dále zlepšovat vzdálenost, kterou jsou schopni ujít, prostřednictvím fyzického cvičení. Odborníci jsou také toho názoru, že přínos přípravků obsahujících cilostazol je malý, ale klinicky významný, a je dostatečný, aby některým pacientům vrátil samostatnost a umožnil jim zahájit jejich rehabilitační program. Všichni se shodli, že je nutné, aby po třech měsících byla přezkoumána reakce pacienta na léčbu a aby léčba pokračovala pouze v případě pozitivní reakce. Odborníci konstatovali, že u některých pacientů byly běžně pozorovány méně významné nežádoucí účinky, ale žádný z odborníků nezaznamenal závažné nežádoucí účinky. Skupina odborníků vzala v úvahu spontánní hlášení o krvácení při užívání jednoho nebo více protisrážlivých léčiv, odborníky nicméně uklidňuje absence důkazů z publikovaných studií kontrolovaných placebem. Odborníci však zastávali názor, že existuje riziko krvácení při léčbě třemi léčivými najednou (cilostazolem a dvěma protisrážlivými léčivy) a že je nutné se této léčby vyvarovat. Odborníci souhlasili, že studie CASTLE měla určitá omezení (včetně časného ukončení a vysoké míry předčasného vystoupení ze studie, restriktivního charakteru studie u některých skupin pacientů, vyřazení vysoce rizikových pacientů a lékařských kontrol po 6 měsících), ale některá z nich je možné u podobné dlouhodobé studie fáze IV očekávat. Lze konstatovat, že bylo hlášeno méně nežádoucích příhod, než se očekávalo. Odborníci byli toho názoru, že zařazení pacienti byli dostatečně reprezentativní z hlediska skutečného života a že je složité zpochybnit uspokojivost studie, a shodli se na tom, že u cilostazolu byl prokázán konzistentní trend ve smyslu stejné bezpečnosti jako u placeba v souvislosti s hlavními

kardiovaskulárními sledovanými parametry. Důkaz, že současně akceptovaná míra CV MACE (závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků) ve studiích nových léčiv (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a mozková mrtvice) byla statisticky významně nižší ve skupině s léčivem, je i přes analýzy *post hoc* považován za významné ujištění o kardiovaskulární bezpečnosti. Skupina byla toho názoru, že v praxi je možné pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem z léčby vyloučit a že by to omezilo riziko lékových interakcí s protisrážlivými přípravky (protože většina pacientů v těchto skupinách bude dostávat dva protisrážlivé přípravky). Skupina přivítala návrh držitele rozhodnutí o registraci doporučit snížení dávky u některých podskupin pacientů na 50 mg dvakrát denně. Celkově byla skupina toho názoru, že toto léčivo může plnit svou úlohu u malé skupiny pacientů s nízkým rizikem kardiovaskulárních přidružených onemocnění, s limitujícími intermitentními klaudikacemi, kteří nezvládají vstupní rehabilitační cvičení nebo u kterých není revaskularizace vhodná.

Vzhledem k veškerým dostupným údajům týkajícím se bezpečnosti a účinnosti cilostazolu i závěrů *ad hoc* setkání skupiny odborníků odsouhlasil výbor CHMP řadu opatření včetně omezení indikace na „použití druhé linie, u pacientů, u kterých úprava životního stylu (včetně ukončení kouření a programů fyzického cvičení [pod odborným dohledem]) a další vhodná opatření nevedla k dostatečnému zlepšení symptomů intermitentní klaudikace“ a zavedení tří nových kontraindikací u pacientů s anamnézou závažné tachyarytmie, u pacientů léčených souběžně dvěma nebo více protisrážlivými/antikoagulačními přípravky a u pacientů s nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu v posledních 6 měsících nebo koronární intervencí v posledních 6 měsících.

Nyní se doporučuje pečlivější monitorování úspěšnosti léčby po 3 měsících namísto 6 měsíců se zvážением možnosti, že by léčba cilostazolem měla být ukončena, jestliže je její účinek po této době považován za nedostatečný. Léčbu cilostazolem by měli navíc zahajovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou intermitentních klaudikací poté, co byla pečlivě zvážena vhodnost této léčby spolu s dalšími léčebnými možnostmi, např. revaskularizací.

Aby se minimalizovalo riziko lékových interakcí, byla do souhrnu údajů o přípravku vložena upozornění a u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky inhibující CYP3A4 nebo 2C19, je nyní doporučeno snížení dávky na 50 mg dvakrát denně.

Opatření v oblasti farmakovigilance by měla být posílena předkládáním pravidelně (každých 6 měsíců) aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) zaměřených na kardiovaskulární nežádoucí příhody, hemoragické nežádoucí příhody a použití mimo schválené indikace.

Aby se zajistilo, že zdravotničtí pracovníci budou informováni o správné indikaci použití přípravku, zavedl držitel rozhodnutí o registraci tato opatření: proaktivní komunikaci s lékaři na webové stránce společnosti Otsuka Europe, přeškolení týmů zabývajících se informacemi o léčích a prodejních týmů v zemích, ve kterých je cilostazol uveden na trh. Výbor CHMP tedy schválil sdělení, tzv. přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům, s cílem rychle zdravotnické pracovníky informovat o výsledcích tohoto přezkumu.

Výbor CHMP schválil dvě studie používání léčiva (DUS), které vyhodnotí účinnost výše zmíněných opatření. V rámci první studie používání léčiva budou získány údaje na začátku léčby s cílem poskytnout popis charakteristik nových uživatelů cilostazolu, trvání používání cilostazolu i vzorců ukončení užívání léčiva. Studie bude mít také za cíl kvantifikovat použití mimo schválené indikace, popsat vzorce dávkování a identifikovat lékařskou specializaci lékařů předepisujících cilostazol. Druhá studie používání léčiva bude mít za cíl vyhodnotit účinnost navrhovaných změn v souhrnu údajů o přípravku, vzdělávacích iniciativ i dalších zavedených opatření k minimalizaci rizik z hlediska snížení použití léčiva mimo schválené indikace a dodržování pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku předepisujícími lékaři, a to na základě porovnání s výchozími údaji. Výbor CHMP odsouhlasil protokol studií.

Držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasil provedení mechanistické studie, která má poskytnout další vhled do účinků cilostazolu na agregaci krevních destiček při současném užívání aspirinu a klopidogrelu a na jejich následky z hlediska délky krvácení. Bude posouzena nadměrná délka trvání krvácení při léčbě cilostazolem mimo předem specifikované rozmezí definované protokolem, a jakmile bude k dispozici závěrečná zpráva ze studie, budou navržena vhodná opatření k minimalizaci rizik.

Poměr přínosů a rizik

Výbor dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících cilostazol v rámci zlepšení maximální vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít, a maximální vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít bez bolesti, u pacientů s intermitentními klaudikacemi, kteří netrpí klidovou bolestí a nejsou u nich důkazy o nekróze periferních tkání (onemocnění periferních tepen, stadium II dle Fontaina), zůstává za normálních podmínek použití pozitivní za předpokladu, že budou dodržena odsouhlasená omezení, upozornění, změny v informacích o přípravku a opatření k minimalizaci rizik.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících cilostazol,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci v písemné nebo ústní podobě a výsledek *ad hoc* setkání poradní skupiny odborníků,
- výbor přezkoumal veškeré údaje o nežádoucích účincích léčivého přípravku a údaje z klinických studií souvisejících s cilostazolem, zejména týkající se kardiovaskulárních příhod a krvácivých reakcí. Ačkoli údaje z klinických studií nepodporovaly obavy týkající se bezpečnosti, které vyplynuly ze spontánních hlášení nežádoucích účinků léčivého přípravku, výbor CHMP dospěl k závěru, že riziko krvácení a některých kardiovaskulárních příhod, včetně tachyarytmií, nelze u rizikových pacientů vyloučit. Výbor CHMP dospěl také k názoru, že riziko krvácení bylo vyšší u pacientů léčených souběžně dvěma nebo více protisrážlivými nebo antikoagulačními přípravky. Co se týče metabolismu cilostazolu, je výbor toho názoru, že existuje potenciál interakcí, které mohou zvyšovat rizika spojená s cilostazolem,
- vzhledem k výše zmíněným obavám týkajícím se bezpečnosti výbor odsouhlasil řadu opatření k minimalizaci rizik, včetně změn informací o přípravku, jejichž cílem je rozšířit znění informací o přípravku za účelem snížení rizika hemoragických příhod, srdečních příhod a možných lékových interakcí (kontraindikace u rizikových pacientů, doporučení úpravy dávky, rozšíření upozornění, aby se zajistila vhodnost léčby cilostazolem). Výbor CHMP také odsouhlasil zavedení opatření k zajištění informovanosti zdravotnických pracovníků o podmínkách použití přípravku. Výbor na závěr odsouhlasil studie používání léčiva za účelem popisu charakteristik nových uživatelů cilostazolu a trvání použití cilostazolu i vzorců ukončení užívání léčiva, na základě kterých bude vyhodnocena účinnost zavedených opatření k minimalizaci rizik,
- výbor je toho názoru, že přínos cilostazolu je mírný, ale že u pacientů s intermitentními klaudikacemi byl oproti placebu prokázán statisticky významný rozdíl ve zvýšení vzdálenosti, kterou pacient ujde,
- výbor je toho názoru, že přínos léčby cilostazolem může být u některých pacientů na klinicky významné úrovni; vzhledem k existujícím obavám týkajícím se bezpečnosti nicméně výbor považuje za vhodné omezit použití na pacienty, u kterých nedošlo k reakci na úpravu životního stylu, a doporučuje pokračovat s léčbou pouze u těch pacientů, u kterých byla v prvních třech měsících léčby prokázána významná reakce,
- výbor proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících cilostazol zůstává za normálních podmínek použití příznivý pouze při použití v rámci druhé linie léčby u pacientů, u kterých nevedla úprava životního stylu a další vhodná opatření k dostatečnému zlepšení symptomů intermitentních klaudikací, a za předpokladu, že budou dodržena odsouhlasená opatření k minimalizaci rizik, včetně změn v informacích o přípravku,

výbor CHMP tedy doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující cilostazol uvedené v příloze I, a to v souladu se změnami v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci uvedenými v příloze III a pod podmínkou, že jsou splněny podmínky uvedené v příloze IV.