

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Cilostazol enthaltenden Arzneimitteln (siehe Anhang I)

Cilostazol ist ein Dihydrochinolinonderivat, das zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antithrombotika (Thrombozytenaggregationshemmer ohne Heparin) gehört. Cilostazol ist ein Dihydrochinolinonderivat, das die Phosphodiesterase des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) hemmt. Es unterdrückt dabei den Abbau von cAMP und erhöht dadurch die cAMP-Spiegel in den Thrombozyten und Blutgefäßen. Dies führt zu einer Hemmung der Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten und verhindert die Freisetzung von prothrombotischen inflammatorischen und vasoaktiven Substanzen. Die vasodilatorischen Wirkungen von Cilostazol können auch durch einen Anstieg der cAMP-Spiegel vermittelt werden. Cilostazol hemmt darüber hinaus die Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen, reduziert Triglyceride und erhöht das HDL-Cholesterin.

Das für Cilostazol-Präparate in Europa zugelassene Anwendungsgebiet ist die Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens (CI), die keinen Ruheschmerz und keine Anzeichen von peripheren Gewebsnekrosen (periphere arterielle Verschlusskrankheit [pAVK] Fontaine-Stadium II) haben.

Dieses Verfahren nach Artikel 31 wurde von Spanien im Nachgang zu einer Prüfung von Sicherheitsberichten eingeleitet, die im Zusammenhang mit Cilostazol während den ersten 18 Monaten des Vertriebs in Spanien eingegangen waren (Cilostazol wurde 2008 in Spanien zugelassen). Die Hauptbedenken der spanischen Behörde betrafen sowohl über kardiovaskuläre Reaktionen (darunter tödliche Fälle von MI, Angina pectoris und Arrhythmien) und hämorrhagische Reaktionen als auch über Arzneimittelwechselwirkungen eingegangene Berichte. Eine Arzneimittelanwendungsstudie, die in einer spanischen Region durchgeführt wurde, ergab, dass die Patienten, die Cilostazol erhielten, älter waren und in höherem Ausmaß Begleitmedikationen erhielten als die Patienten in den klinischen Prüfungen. Deshalb befasste Spanien den CHMP/die EMA mit der Angelegenheit bezüglich Cilostazol und ersuchte um ein Gutachten gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu der Frage, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Cilostazol enthaltenden Arzneimitteln aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Cilostazol wurde in 14 klinischen Prüfungen an über 4 000 Patienten mit Claudicatio intermittens bewertet. Die Prüfungen umfassten acht doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien; in zwei dieser Studien wurde die Wirksamkeit von Cilostazol mit einem wirksamen Vergleichspräparat (Pentoxifyllin) und Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen verglichen. Darüber hinaus wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudie der Phase IV (PACE-Studie) durchgeführt, in welcher als wirksames Vergleichspräparat ebenfalls Pentoxifyllin angewendet wurde. Insgesamt 3 122 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip unterschiedlichen Behandlungsgruppen zugeteilt und erhielten in den 9 Wirksamkeitsstudien mindestens eine Dosis des Prüfarzneimittels. Der primäre Endpunkt der neun Wirksamkeitsstudien (der sogenannten mittelfristigen Studien) war die maximale Gehstrecke (*absolute claudication distance*, ACD), die mittels Laufbandtest bestimmt wurde. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten die schmerzfreie Gehstrecke (*initial claudication distance*, ICD), die mittels Laufbandtest bestimmt wurde, sowie Bewertungen der Lebensqualität.

Die in den Protokollen vordefinierte Primäranalyse zeigte bei Patienten, die zweimal täglich 100 mg Cilostazol erhielten, eine statistisch signifikante Verlängerung der Gehstrecke im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten. In allen neun Studien fielen die Schätzwerte beim Vergleich mit Placebo zugunsten von Cilostazol (zweimal täglich 100 mg) aus, und die Analyse zeigte in sechs der neun Studien eine statistische Überlegenheit von Cilostazol gegenüber Placebo auf.

Eine gepoolte Metaanalyse dieser Studien zeigte unter Anwendung des Quotienten der geometrischen Mittelwerte für LOG (ACD bei der letzten Visite/ACD vor Behandlungsbeginn) für Cilostazol vs. Placebo einen Behandlungseffekt von 1,15 (95%-KI: 1,11 – 1,19) in der ACD auf.

In allen Wirksamkeitsstudien zeigte Cilostazol im Vergleich zu Placebo eine höhere prozentuale Verbesserung in der ACD, die in 6 der 9 Studien statistisch signifikant war. Die Verbesserungswerte lagen in den einzelnen Studien für Cilostazol im Bereich von +28 % bis +100 % und für Placebo im Bereich von -10 % bis +42 %. Die Gehstrecke verlängerte sich im Vergleich zu der Gehstrecke vor Behandlungsbeginn unter der Behandlung mit Cilostazol um 35 % gegenüber Placebo. Die Ergebnisse für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte stimmten mit den Ergebnissen für die ACD überein.

Der Effekt von Cilostazol auf die maximalen Gehstrecken auf dem Laufband, ausgedrückt als absolute Verlängerung gegenüber der Gehstrecke vor Behandlungsbeginn, lag in einem Bereich von +23 m bis +109 m, verglichen mit einem Bereich von -2 m bis +65 m unter Placebo. Die übergreifende Metaanalyse der gewichteten mittleren Differenz über die neun Studien zeigte ebenfalls eine konstante Wirksamkeit von Cilostazol über alle Studien. Anhand der gewichteten mittleren Differenz lässt sich eine mittlere Verbesserung der Gehstrecke gegenüber den Ausgangswerten um 87,4 m unter Cilostazol (zweimal täglich 100 mg) und um 43,7 m unter Placebo ($p<0,0001$) schätzen, wobei die mittlere Gehstrecke vor Behandlungsbeginn ca. 133 m betrug (Verbesserung um 66 % unter Cilostazol). Der CHMP merkte an, dass die Gehstreckenverlängerung auf ebenem Boden wahrscheinlich größer als die auf dem Laufband ist, das eine Steigung aufweist.

Bei der Bewertung wurden Daten in Bezug zu den Bewertungen der Lebensqualität und den Responderanalysen berücksichtigt, da diese Daten einen gewissen Einblick in die Frage der klinischen Relevanz des Behandlungseffekts geben, die aufgrund der Tatsache, dass die Patienten wahrscheinlich je nach Schwere der Symptome der Claudicatio intermittens einen unterschiedlich großen Nutzen haben, kompliziert ist. Gepoolte Metaanalysen der von Patienten berichteten Ergebnisse aus den Short-Form-Gesundheitsfragebögen (SF-36) und den Fragebögen zur Beeinträchtigung der Gehleistung (*Walking Impairment Questionnaire, WIQ*) zeigten im Vergleich zu Placebo signifikante Wirkungen von Cilostazol im Hinblick auf die Scores für die körperliche Funktionsfähigkeit und die körperliche Komponente des SF-36 sowie signifikante Verbesserungen im Hinblick auf die Geschwindigkeits- und Streckenscores des WIQ. Die „Completer“, die mit Cilostazol behandelt worden waren, wiesen eine größere Anzahl an „Respondern“ auf als diejenigen, die mit Placebo behandelt worden waren (39,6 % vs. 26,3 %). Als „Responder“ wurden diejenigen Patienten definiert, deren Gehstrecke sich im Vergleich zu den Ausgangswerten um mindestens 50 % verlängert hatte.

Der CHMP war deshalb der Auffassung, dass Cilostazol eine zwar bescheidene, jedoch statistisch signifikante Wirkung im Hinblick auf die Gehstrecken der Patienten mit Claudicatio intermittens hat, und dass der Nutzen für einige Patienten von klinisch relevantem Ausmaß sein könnte.

Klinische Sicherheit

In dieser Prüfung wurden die aus den Wirksamkeitsstudien (mittelfristige Studien), der langfristigen Sicherheitsstudie CASTLE und Studien zur Schlaganfallprävention zu Cilostazol verfügbaren Sicherheitsdaten sowie Fallberichte aus Spontanquellen und nicht interventionellen Studien berücksichtigt.

Die klinischen Prüfungen ließen keine wesentlichen Sicherheitsbedenken erkennen. Sehr häufige unerwünschte Ereignisse, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bereits angeführt sind, sind Kopfschmerzen, Durchfall, abnormaler Stuhl, Schwindel, Palpitationen und Tachykardie. In den klinischen Prüfungen einschließlich der CASTLE-Studie wurden keine Anzeichen für eine erhöhte Mortalität beobachtet.

Das primäre Ziel der CASTLE-Studie war die Bewertung der langfristigen Wirkung von Cilostazol auf die Gesamtmortalität. In der CASTLE-Studie waren Patienten einbezogen, die über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren behandelt wurden. Die Studie wurde infolge einer niedrigeren als erwarteten Ereignisrate und einer höheren als erwarteten Abbruchquote vorzeitig beendet. Die Hazard Ratio für die Mortalität (Cilostazol vs. Placebo) betrug 0,94 (95%-KI: 0,63-1,39).

Aus den Ergebnissen der klinischen Prüfungen ergaben sich keine Anzeichen für schwerwiegende kardiale arrhythmische Ereignisse, jedoch lagen aus Spontanquellen/nicht interventionellen Studien Informationen über eine geringe Anzahl von schwerwiegenden Ereignissen (ventrikuläre Tachykardie, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, einschließlich Torsades de Pointes) vor, von denen einige als mit den chronotropen Wirkungen von Cilostazol vereinbar erachtet wurden. Der CHMP vertrat die Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang in diesen Berichten schwer zu beurteilen wäre, insbesondere aufgrund des durch die Hintergrundkrankheiten dieser Patienten bedingten Ausmaßes der Störfaktoren. Es wurde allerdings hervorgehoben, dass die Wirkung von Cilostazol als Phosphodiesterase(PDE3)-Hemmer ein potenzielles Sicherheitsproblem hinsichtlich der Arrhythmien, die durch die Steigerung der Ruheherzfrequenz entstehen können, darstellt (es wurde nachgewiesen, dass Cilostazol in den zugelassenen Dosen die Herzfrequenz um ~5,1 bis ~7,4 Schläge pro Minute erhöht). Palpitationen und Tachykardie wurden in klinischen Prüfungen ausreichend nachgewiesen. In Anbetracht dessen war der CHMP der Ansicht, dass Cilostazol bei Patienten mit anamnestisch bekannter schwerer Tachyarrhythmie kontraindiziert sein sollte und zusätzliche Warnhinweise in die Produktinformationen mit aufgenommen werden sollten.

Im Rahmen der mittelfristigen klinischen Wirksamkeitsstudien wurden auch andere bedeutende Ereignisse, wie Myokardischämie (Myokardinfarkt, Angina pectoris, koronare Herzkrankheit), kongestives Herzversagen und Hypotonie nachgewiesen, deren Inzidenz in der Cilostazol-Gruppe

im Vergleich zur Placebo-Gruppe erhöht war. Allerdings zeigte sich dieses Ungleichgewicht nur in einer geringen Anzahl von Ereignissen. Es wurde festgestellt, dass in der CASTLE-Studie Fälle von Herzversagen (Cilostazol: 2,9 %, vs. Placebo: 2,4 %) und Hypotonie (Cilostazol: 0,7 %, vs. Placebo: 0,1 %) in leicht verstärktem Ausmaß auftraten. Der CHMP vertrat daher die Auffassung, dass Cilostazol bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, innerhalb der letzten 6 Monate erlittenem Myokardinfarkt oder einer innerhalb der letzten 6 Monate durchgeföhrten Koronarintervention kontraindiziert sein sollte und ein zusätzlicher Warnhinweis in die Produktinformationen mit aufgenommen werden sollte.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Cilostazol warf ebenfalls Bedenken im Hinblick auf hämorrhagische Ereignisse auf. In der CASTLE-Studie wurde im Cilostazol-Arm eine niedrigere Anzahl hämorrhagischer Ereignisse als im Placebo-Arm beobachtet, und durch die gleichzeitige Anwendung von Aspirin wurde die Inzidenz von Blutungen in der mit Cilostazol behandelten Subgruppe nicht erhöht. Allerdings erhöhte sich das Blutungsrisiko durch die kombinierte Behandlung mit Aspirin und Clopidogrel in der Cilostazol-Gruppe im Vergleich zu den Patienten unter Placebo. In Anbetracht dessen war der CHMP der Meinung, dass Patienten, die gleichzeitig zwei oder mehrere zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Heparin, Warfarin, Acenocoumarol, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban) erhalten, nicht mit Cilostazol enthaltenden Arzneimitteln behandelt werden dürfen.

Cilostazol wird hauptsächlich über CYP3A4 und CYP2C19 metabolisiert und hat zwei aktive Hauptmetaboliten, OPC-13015 (Dehydrocilostazol, um 3- bis 7-fach stärker als Cilostazol) und OPC-13213 (Trans-Hydroxy-Cilostazol, um 2- bis 5-fach schwächer als Cilostazol). Angesichts der bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4- und CYP2C19-Hemmern (wie beispielsweise Erythromycin, Ketoconazol und Omeprazol) erhöhten Exposition gegenüber Cilostazol war der CHMP der Auffassung, dass ein hohes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorliegt, welches die mit Cilostazol verbundenen Risiken erhöhen könnte, und deshalb der Wortlaut in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verschärft werden sollte. Der CHMP empfahl zudem, die Dosis von Cilostazol während einer gleichzeitigen Anwendung von solchen Arzneimitteln auf 50 mg zweimal täglich zu reduzieren. In klinischen Prüfungen wurde nachgewiesen, dass diese reduzierte Dosis bei Patienten, die CYP3A4- oder CYP2C19-Hemmer anwenden, klinisch wirksam ist.

Schlussfolgerung

Cilostazol ist mit einer bescheidenen, jedoch statistisch signifikanten Gehstreckenverlängerung im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Claudicatio intermittens verbunden; dies wurde auch anhand von Bewertungen der Lebensqualität nachgewiesen. Im Hinblick auf die Sicherheit zeigten Daten aus klinischen Prüfungen, dass die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse Kopfschmerzen, Durchfall, Schwindel, Palpitationen, peripheres Ödem und Tachykardie sind. Diese unerwünschten Ereignisse sind in den Produktinformationen angeführt. Allerdings deuten die pharmakologischen Wirkungen von Cilostazol darauf hin, dass das Arzneimittel bei einigen Patienten zu schwereren Arrhythmien führen kann. Darüber hinaus ist angesichts der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung zu erwarten, dass Cilostazol das Blutungsrisiko erhöht. Allerdings sind die Kausalität und das Ausmaß dieses Risikos in Ermangelung eindeutiger Anzeichen in den klinischen Prüfungen und angesichts des Ausmaßes der Störung aufgrund der bei diesen Patienten angewendeten begleitenden Hintergrundmedikation schwer zu quantifizieren. Die Bedenken im Hinblick auf Wechselwirkungen mit anderen Medikationen (insbesondere CYP3A4- und CYP2C19-Hemmern) und das möglicherweise erhöhte Risiko für Nebenwirkungen wurden durch die Empfehlung einer Reduzierung der Dosis auf 50 mg zweimal täglich bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel zur Hemmung dieser Enzyme einnehmen, entkräftet.

Angesichts des bescheidenen Nutzens von Cilostazol und der bestehenden Sicherheitsbedenken ist der CHMP der Auffassung, dass die Anwendung von Cilostazol auf Patienten eingeschränkt werden sollte, die aus dieser Behandlung den größten Nutzen ziehen könnten, d. h., auf Patienten, denen eine Änderung ihrer Lebensweise (z. B. Abgewöhnung des Rauchens und Trainingsprogramme) oder sonstige geeignete Maßnahmen keinen ausreichenden Nutzen eingebracht haben. Die Angemessenheit einer Behandlung mit Cilostazol sollte unter Berücksichtigung anderer Behandlungsoptionen, wie etwa einer Revaskularisation, sorgfältig abgewogen werden.

Auf Ersuchen des CHMP wurde im Februar 2013 ein Ad-hoc-Treffen einer beratenden Expertengruppe einberufen. Die Experten wurden zunächst darum gebeten, den derzeitigen Standardansatz für das klinische Management der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), die Merkmale der mit Cilostazol behandelten Patienten sowie die klinische Relevanz des Nutzens von Cilostazol zu diskutieren. Die Experten vertraten die Ansicht, dass Cilostazol eine vorteilhafte Wirkung bei Patienten mit einschränkender Claudicatio intermittens habe, die kein Trainingsprogramm durchführen können, mit dem ihnen über die „erste Hürde“ verholfen würde.

und das ihnen dann dabei helfen würde, durch Übung weitere Fortschritte im Hinblick auf die Gehstrecke zu erzielen. Von den Experten wurde anerkannt, dass der Nutzen von Cilostazol-Präparaten zwar gering aber klinisch relevant und zudem ausreichend ist, um bei einigen Patienten die Selbstständigkeit wiederherzustellen und ihnen den Beginn ihres Rehabilitationsprogramms zu ermöglichen. Alle Experten waren sich darüber einig, dass es notwendig ist, das Ansprechen des Patienten nach 3 Monaten zu überprüfen, und dass die Behandlung nur bei positivem Ansprechen fortgesetzt werden sollte. Von den Experten wurde zwar bestätigt, dass gewöhnlich bei einigen Patienten unbedeutende Nebenwirkungen zu beobachten waren, jedoch waren von keinem der Experten bedeutende Nebenwirkungen verzeichnet worden. Die Expertengruppe nahm die Spontanberichte über Blutungen, die bei gleichzeitiger Anwendung von einem oder zwei Thrombozytenaggregationshemmern auftraten, zur Kenntnis, war allerdings aufgrund der Tatsache, dass aus den veröffentlichten placebokontrollierten Studien keine Beweise dafür vorlagen, beruhigt. Allerdings erkannten sie an, dass bei einer Dreifachtherapie ein Blutungsrisiko besteht, und eine solche Therapie (Cilostazol und zwei Thrombozytenaggregationshemmer) vermieden werden sollte. Die Experten waren sich darüber einig, dass die CASTLE-Studie einige Einschränkungen (darunter die vorzeitige Beendigung der Studie und die hohe Abbruchquote, die Einschränkung der Studie auf bestimmte Patientengruppen, der Ausschluss von Hochrisiko-Patienten sowie die Untersuchung der Patienten durch ihren Arzt nach einem sechsmonatigen Zeitraum) aufwies, von denen jedoch einige bei einer derartigen Phase-IV-Langzeitstudie zu erwarten waren. Es wurde anerkannt, dass weniger unerwünschte Ereignisse als erwartet berichtet wurden. Die Experten waren der Ansicht, dass die in die Studie einbezogenen Patienten die realen Umstände angemessen repräsentierten und schwer zu behaupten wäre, dass die Studie nicht beschwichtigend sei. Sie waren sich darüber einig, dass Cilostazol bei allen wesentlichen kardiovaskulären Endpunkten konstant dazu tendierte, so sicher wie Placebo zu sein. Obwohl es sich um eine post-hoc-Analyse handelte, hatte man den Eindruck, dass der Nachweis darüber, dass die derzeit in Studien zu neuen Arzneimitteln akzeptierte Anzahl schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher MI und Schlaganfall) in der Behandlungsgruppe statistisch relevant unterschritten wurde, starke Gewissheit über die kardiovaskuläre Sicherheit verschaffte. Die Gruppe war der Ansicht, dass es in der Praxis möglich wäre, Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko auszuschließen und dadurch auch das Risiko einer Wechselwirkung mit Thrombozytenaggregationshemmern vermindert werden würde (da die meisten Patienten dieser Gruppen eine zweifache Therapie zur Thrombozytenaggregation erhalten). Der Vorschlag der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für einige Patientenuntergruppen eine Reduktion der Dosis auf 50 mg zweimal täglich zu empfehlen, wurde von der Gruppe begrüßt. Insgesamt war die Gruppe der Auffassung, dass dieses Arzneimittel für eine kleine Gruppe von Patienten mit niedrigem Risiko für kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und einschränkender Claudicatio intermittens, bei denen eine anfängliche Rehabilitation durch Bewegung nicht möglich ist oder die für eine Revaskularisation ungeeignet sind, von Bedeutung sein könnte.

In Anbetracht aller verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Cilostazol sowie der Schlussfolgerungen der Ad-hoc-Expertengruppe kam der CHMP über eine Reihe von Maßnahmen überein, darunter die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf eine „Zweitlinienanwendung für Patienten, bei denen durch eine Änderung ihrer Lebensweise (z. B. Abgewöhnung des Rauchens und [beaufsichtigte] Trainingsprogramme) oder sonstige geeignete Maßnahmen keine ausreichende Besserung der Symptome der Claudicatio intermittens erzielt werden konnte“ und die Aufnahme von drei neuen Gegenanzeigen, die Patienten mit anamnestisch bekannter schwerer Tachyarrhythmie, Patienten, die gleichzeitig mit zwei oder mehreren zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmern bzw. Antikoagulantien behandelt werden, und Patienten mit instabiler Angina pectoris, innerhalb der letzten 6 Monate erlittenem Myokardinfarkt oder einer innerhalb der letzten 6 Monate durchgeföhrten Koronarintervention betrafen.

Es wird nun eine engmaschigere Überwachung des Behandlungserfolgs nach 3 anstatt 6 Monaten empfohlen, wobei die Behandlung mit Cilostazol in Fällen, in denen der Behandlungseffekt als unzureichend erachtet wird, abgebrochen werden soll. Darüber hinaus sollte eine Behandlung mit Cilostazol nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Claudicatio intermittens und nach sorgfältiger Abwägung der Angemessenheit einer Behandlung mit Cilostazol unter Berücksichtigung anderer Behandlungsoptionen, wie etwa einer Revaskularisation, eingeleitet werden.

Zur Verringerung des Risikos metabolischer Arzneimittelwechselwirkungen wurden entsprechende Warnhinweise in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen und es wird nun empfohlen, die Dosis bei Patienten, die Arzneimittel zur Hemmung von CYP3A4 oder 2C19 einnehmen, auf 50 mg zweimal täglich zu reduzieren.

Die Pharmakovigilanzmaßnahmen sollten durch die im Abstand von 6 Monaten erfolgende Vorlage von regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichten (PSUR), einschließlich Sicherheitsberichten, die sich auf kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, hämorrhagische unerwünschte Ereignisse und die zulassungsüberschreitende Anwendung konzentrieren, verschärft werden.

Um sicherzustellen, dass die Angehörigen der Gesundheitsberufe über das korrekte Anwendungsgebiet des Arzneimittels informiert werden, führte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen folgende Maßnahmen ein: proaktive Kommunikation mit Ärzten auf der Website von Otsuka Europe, Umschulung der medizinischen Informationsteams und Vertriebskräfte in den Ländern, in denen Cilostazol vertrieben wird. Der CHMP befürwortete eine Mitteilung, d. h. eine Mitteilung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC), um das Ergebnis der vorliegenden Prüfung rasch bekannt zu geben.

Der CHMP kam über die Durchführung von zwei Arzneimittelanwendungsstudien (*drug utilisation studies*, DUS) überein, um die Wirksamkeit der oben erwähnten Maßnahmen zu bestimmen. In der ersten DUS sollen mit dem Ziel, die Merkmale neuer Anwender von Cilostazol, die Dauer der Anwendung von Cilostazol und Behandlungsabbruchmuster darzulegen, Baseline-Daten gewonnen werden. Die Studie wird auch der Quantifizierung der zulassungsüberschreitenden Anwendung, der Beschreibung von Dosiermustern und der Ermittlung der Fachrichtungen der Ärzte dienen, die Cilostazol verschreiben. Das Ziel der zweiten DUS wird sein, die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Schulungsinitiativen sowie anderer eingeführter Maßnahmen zur Risikominimierung im Hinblick auf die Reduzierung der zulassungsüberschreitenden Anwendung und die Beachtung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels durch die verschreibenden Ärzte im Vergleich zu den Ausgangsdaten zu bewerten. Das Protokoll der Studien wurde vom CHMP akzeptiert.

Darüber hinaus war der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der Durchführung einer mechanistischen Studie einverstanden, um einen besseren Einblick in die Effekte von Cilostazol auf die Thrombozytenaggregation bei gleichzeitiger Anwendung von Aspirin oder Clopidogrel und deren Auswirkungen auf die Blutungszeit zu bieten. Es werden Überschreitungen des für die Blutungszeit vordefinierten und im Protokoll festzulegenden Bereichs während der Behandlung mit Cilostazol bewertet und nach Vorliegen des endgültigen Studienberichts werden angemessene Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der Ausschuss gelangte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Cilostazol-Präparate für die Verlängerung der maximalen Gehstrecke und der maximalen schmerzfreien Gehstrecken bei Patienten mit Claudicatio intermittens, die keinen Ruheschmerz haben und bei denen keine Anzeichen einer peripheren Gewebsnekrose (peripherer arterielle Verschlusskrankheit im Stadium II nach Fontaine) vorliegen, unter normalen Anwendungsbedingungen und vorbehaltlich der vereinbarten Einschränkungen, Warnhinweise, Änderungen der Produktinformationen und Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss nahm das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Cilostazol enthaltende Arzneimittel zur Kenntnis.
- Der Ausschuss überprüfte alle Daten, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen der Anhörung gegeben wurden, sowie das Ergebnis des Ad-hoc-Treffens der beratenden Expertengruppe.
- Der Ausschuss prüfte alle Daten zu Nebenwirkungen und aus klinischen Prüfungen im Zusammenhang mit Cilostazol, insbesondere im Hinblick auf die kardiovaskulären Ereignisse und Blutungsreaktionen. Obwohl die durch Spontanberichte über Nebenwirkungen aufgeworfenen Sicherheitsbedenken nicht durch die Daten aus den klinischen Prüfungen bestätigt wurden, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Risiko für Blutungen und einige kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Tachyarrhythmien, nicht bei allen Risikopatienten ausgeschlossen werden kann. Der CHMP schloss zudem, dass das Blutungsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig mit zwei oder mehreren zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien behandelt werden, höher war. Der Ausschuss ist angesichts des Metabolismus von Cilostazol der Auffassung, dass Wechselwirkungen möglich sind, welche die mit Cilostazol verbundenen Risiken erhöhen könnten.
- Angesichts der oben angeführten Sicherheitsbedenken kam der Ausschuss über eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung überein, die Änderungen der Produktinformationen zur Verschärfung des Wortlauts umfassten, um das Risiko für hämorrhagische Ereignisse, kardiale Ereignisse und mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zu senken (Gegenanzeige bei

Risikopatienten, Empfehlung einer Dosisanpassung, Verschärfung des Warnhinweises, die Angemessenheit der Behandlung mit Cilostazol zu prüfen). Der CHMP stimmte zudem der Einführung von Maßnahmen zu, mit denen sichergestellt werden soll, dass Angehörige der Gesundheitsberufe über die Anwendungsbedingungen des Arzneimittels informiert sind. Abschließend kam der CHMP über die Durchführung von Arzneimittelanwendungsstudien überein, um die Merkmale neuer Anwender von Cilostazol, die Dauer der Anwendung von Cilostazol und die Behandlungsabbruchmuster darzulegen und anhand dieser Daten die Wirksamkeit der eingeleiteten Maßnahmen zur Risikominimierung zu bewerten.

- Der Ausschuss ist der Auffassung, dass der Nutzen von Cilostazol zwar bescheiden ist, jedoch im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Gehstreckenverlängerung bei Patienten mit Claudicatio intermittens nachgewiesen wurde.
- Der Ausschuss ist der Auffassung, dass einige Patienten aus der Behandlung mit Cilostazol einen Nutzen von klinisch relevantem Ausmaß ziehen können. Angesichts der bestehenden Sicherheitsbedenken hielt der Ausschuss es allerdings für angemessen, die Anwendung auf Patienten einzuschränken, die auf Maßnahmen zur Änderung ihrer Lebensweise nicht angesprochen haben, und empfahl, dass die Behandlung nur bei solchen Patienten fortgesetzt werden sollte, die innerhalb der ersten 3 Monate ein bedeutendes Ansprechen gezeigt haben.
- Demzufolge gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cilostazol enthaltenden Arzneimitteln unter normalen Anwendungsbedingungen ausschließlich für die Zweitlinienanwendung bei Patienten, bei denen durch eine Änderung der Lebensweise oder sonstige geeignete Maßnahmen keine ausreichende Besserung der Symptome der Claudicatio intermittens erzielt werden konnte, und vorbehaltlich der vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Änderungen der Produktinformationen, positiv ist –

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der in Anhang I angeführten Cilostazol enthaltenden Arzneimittel in Übereinstimmung mit den in Anhang III angeführten Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage und unter den in Anhang IV dargelegten Auflagen.