

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de medicamentos que contienen cilostazol (ver Anexo I)

Cilostazol es un derivado de la dihidroquinolinona perteneciente al grupo farmacoterapéutico de los agentes antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria con exclusión de la heparina. El cilostazol es un derivado de la dihidroquinolinona que inhibe la fosfodiesterasa de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), suprimiendo la degradación del AMPc y, de este modo, aumenta los niveles de AMPc en las plaquetas y los vasos sanguíneos. De este modo inhibe la activación y la agregación de las plaquetas y evita la liberación de sustancias protrombóticas inflamatorias y vasoactivas. Además, un incremento de los niveles de AMPc puede participar en los efectos vasodilatadores del cilostazol e inhibir la proliferación de las células del músculo liso vascular; también reduce los niveles de triglicéridos y aumenta los niveles de colesterol HDL.

La indicación terapéutica autorizada para los productos que contienen cilostazol en Europa es la mejora de la distancia máxima que pueden recorrer sin dolor los pacientes que presentan claudicación intermitente (CI), sin manifestaciones dolorosas en estado de reposo ni indicios de necrosis tisular periférica (enfermedad arterial periférica (EAP) de estadio II de la clasificación de Fontaine).

El presente arbitraje conforme al Artículo 31 fue iniciado por España tras una revisión de los informes de seguridad recibidos sobre cilostazol durante los primeros 18 meses de su comercialización en España (el cilostazol fue autorizado en España en 2008). Las principales inquietudes de la autoridad española se referían esencialmente a los informes recibidos que daban cuenta de reacciones cardiovasculares (en particular, casos mortales de infarto de miocardio (IM), angina de pecho y arritmias), así como reacciones hemorrágicas e interacciones farmacológicas. Un estudio sobre la utilización del fármaco realizado en una región de España reveló que los pacientes a los que se había administrado cilostazol eran de más edad y utilizaban un mayor número de medicamentos concomitantes que los pacientes incluidos en ensayos clínicos. En consecuencia, España remitió el cilostazol al CHMP de la EMA y le solicitó que formulase un dictamen, en virtud del Artículo 31 de la Directiva 2001/33/CE, sobre si las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen cilostazol debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse.

Eficacia clínica

La eficacia del cilostazol fue evaluada en 14 ensayos clínicos en los que participaron más de 4.000 pacientes que sufrían de claudicación intermitente (CI). Estos ensayos comprendían ocho estudios de fase III controlados, doble ciego, en dos de los cuales se comparó la eficacia del cilostazol con la de un comparador activo (la pentoxifilina) y un placebo durante un período de 24 semanas. Además, se realizó un estudio de fase IV, doble ciego y controlado con placebo (estudio PACE), también con pentoxifilina como comparador activo. En total, en los 9 ensayos de eficacia se aleatorizó a 3.122 pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento investigado. El criterio principal de evaluación en los nueve ensayos de la eficacia (denominados ensayos a medio plazo) fue la distancia máxima recorrida (distancia absoluta de claudicación, DCA), medida en un test sobre tapiz rodante. Los criterios de evaluación secundarios fueron la distancia recorrida sin dolor (distancia de claudicación inicial, DCI) medida mediante una prueba en tapiz rodante; y las evaluaciones de la calidad de vida.

El análisis primario, especificado previamente en los protocolos, demostró que los pacientes tratados con cilostazol, 100 mg dos veces al día habían recorrido estadísticamente una distancia significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo. Las estimaciones puntuales en el conjunto de los nueve ensayos fueron favorables a cilostazol 100 mg dos veces al día con respecto al placebo y el análisis mostró una superioridad estadísticamente significativa del cilostazol respecto al placebo en seis de los nueve ensayos.

Un metanálisis de los datos reagrupados de estos ensayos, empleando el coeficiente de las medias geométricas para LOG (DCA en la última visita/DCA en el valor basal) para la comparación cilostazol frente al placebo demostró un efecto del tratamiento de 1,15 (IC del 95 %: 1,11 - 1,19) para la DCA.

En todos los ensayos de eficacia se observó que el cilostazol presentaba un porcentaje de mejora de la DCA más elevado que el placebo, siendo estadísticamente significativo en 6 de los 9 ensayos. En los ensayos individuales, el intervalo de mejora era de +28 % a +100 % para el cilostazol y de -10 % a +42 % para el placebo. El incremento de la distancia recorrida respecto a la distancia basal recorrida con el tratamiento con cilostazol fue un 35 % superior al obtenido con placebo. Los resultados para los criterios secundarios de evaluación de la eficacia fueron coherentes con los resultados para la DCA.

El efecto del cilostazol sobre las distancias absolutas recorridas en el tapiz rodante, expresadas en términos de incremento absoluto respecto a la distancia basal recorrida, se situaba entre +23 m y +109 m, frente a -2 m y +65 m para el placebo. El metanálisis de la diferencia media ponderada (DMP) en el conjunto de los nueve ensayos también demostró una eficacia constante del cilostazol en todos los estudios. La DMP estima una mejora media de la distancia recorrida respecto a la basal de 87,4 m para el cilostazol, a razón de 100 mg dos veces por día, y de 43,7 m para el placebo ($p < 0,0001$) con una distancia recorrida basal media de aproximadamente 133 m (mejora del 66 % con cilostazol). El CHMP observó que era probable que el incremento en la distancia recorrida sobre terreno llano fuera mayor que el incremento medido en el tapiz rodante, que está inclinado.

En la evaluación se tuvieron en cuenta los datos relacionados con las evaluaciones de la calidad de vida y el análisis de los pacientes que respondieron al tratamiento, ya que aportaban información sobre la cuestión de la relevancia clínica del efecto del tratamiento, que se ve complicada por el hecho de que los pacientes podrían obtener niveles de beneficios diferentes en función de la gravedad de los síntomas de la claudicación intermitente (CI). El metanálisis combinado de los desenlaces notificados por los pacientes en la encuesta abreviada sobre salud (SF-36) y el cuestionario de deterioro de la marcha (WIIQ) demostró la existencia de efectos significativos del cilostazol frente al placebo en lo que respecta a la función física y la puntuación del componente físico del SF-36, así como mejorías significativas en las puntuaciones de velocidad y distancia del WIIQ. Entre los "pacientes que completaron el ensayo", la proporción de los que se clasificaron como "pacientes que respondieron al tratamiento" fue mayor entre los tratados con cilostazol que entre los tratados con placebo (39,6 %, frente al 26,3 %). Se definió "respuesta al tratamiento" como una mejora en la distancia recorrida de un 50 % o más con respecto a la basal.

Por consiguiente, el CHMP consideró que el cilostazol tiene un efecto modesto, pero estadísticamente significativo, sobre las distancias recorridas en pacientes con CI y que algunos pacientes se pueden beneficiar en un grado clínicamente relevante.

Seguridad clínica

En esta revisión se tuvieron en cuenta los datos de seguridad del cilostazol obtenidos en los estudios de eficacia (estudios a medio plazo), el estudio de seguridad a largo plazo CASTLE y estudios de prevención de accidentes vasculares cerebrales, además de los informes de casos procedentes de fuentes espontáneas y de estudios sin intervención.

Los ensayos clínicos no suscitaron inquietudes importantes en materia de seguridad. Los efectos adversos observados con más frecuencia incluían: dolor de cabeza, diarrea, heces anormales, vértigos, palpitaciones y taquicardia, ya enumerados en la información sobre el producto. No se observó ningún signo de aumento de la mortalidad en ninguno de los ensayos clínicos, incluido el estudio CASTLE.

El objetivo principal del estudio CASTLE fue evaluar el efecto a largo plazo del cilostazol sobre la mortalidad, para todas las causas. En el estudio CASTLE se incluía a pacientes que habían recibido hasta 3 años de tratamiento. El estudio se interrumpió prematuramente debido a una tasa de episodios inferior a la prevista y una tasa de abandonos de estudio superior a la prevista. El coeficiente de riesgo relativo a la mortalidad (cilostazol frente a placebo) era de 0,94, IC a 95% [0,63-1,39].

Los resultados de los ensayos clínicos no proporcionaron ningún signo de episodios graves de arritmia cardíaca, pero fuentes espontáneas/estudios sin intervención notificaron un pequeño número de efectos graves (taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (incluida Torsade de Pointes)), algunos de los cuales fueron considerados compatibles con los efectos cronotrópicos del cilostazol. El CHMP consideró que era difícil evaluar la causalidad en estos informes, especialmente a causa del número de factores de confusión introducido por el contexto terapéutico global de los pacientes. No obstante, se observó que la actividad del cilostazol en tanto que inhibidor de la enzima fosfodiesterasa (PDE-3) suscita una potencial inquietud en materia de seguridad relativa a las arritmias cardíacas debidas posiblemente al incremento de la frecuencia del ritmo cardíaco en reposo (se ha demostrado que el cilostazol aumenta la frecuencia cardíaca de 5,1 a 7,4 latidos por minuto en las dosis autorizadas). En los ensayos clínicos se documentaron claramente las palpitaciones y la taquicardia. A la luz de estos elementos, el CHMP consideró que el cilostazol estaba contraindicado en pacientes con antecedentes de taquiarritmia grave y que en la ficha técnica debían introducirse advertencias adicionales.

Durante los ensayos clínicos sobre la eficacia a medio plazo también se detectaron otros efectos adversos, como isquemia miocárdica (infarto de miocardio, angina de pecho, arteriopatía coronaria), insuficiencia cardíaca congestiva e hipotensión, con una incidencia mayor en el grupo

tratado con cilostazol que en el grupo tratado con placebo. No obstante, estos desequilibrios se referían a un pequeño número de episodios. Se apreció un pequeño número de casos suplementarios de insuficiencia cardíaca (cilostazol: 2,9%, frente a placebo: 2,4%) e hipotensión (cilostazol: 0,7%, frente a placebo: 0,1%) en el estudio CASTLE. Por consiguiente, el CHMP consideró que el cilostazol debía estar contraindicado en pacientes que presentaban angina de pecho inestable, infarto de miocardio durante los últimos 6 meses o una intervención coronaria durante los 6 meses anteriores, y que debía incluirse una advertencia adicional en la ficha de información sobre el producto.

La actividad de antiagregante plaquetario del cilostazol también suscitó inquietudes respecto a los episodios hemorrágicos. En el estudio CASTLE, se observó una tasa de frecuencia de episodios hemorrágicos menor en el grupo tratado con cilostazol que en el tratado con placebo y el uso de ácido acetilsalicílico concomitante no incrementó la frecuencia de hemorragias en el subgrupo tratado con cilostazol. No obstante, el uso concomitante de ácido acetilsalicílico y de clopidogrel aumentó el riesgo de hemorragia en el grupo tratado con cilostazol en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. En vista de estos elementos, el CHMP consideró que los pacientes tratados concomitantemente con dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (p. ej., ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, warfarina, acenocoumarol, dabigatrán, rivaroxaban o apixaban) no deben recibir medicamentos que contengan cilostazol.

El cilostazol es metabolizado esencialmente por el CYP3A4 y el CYP2C19 y forma dos metabolitos activos principales, OPC-13015 (deshidrocilostazol, 3 a 7 veces más potente que el cilostazol) y OPC-13213 (trans-hidroxi-cilostazol, 2 a 5 veces más potente que el cilostazol). Dado el incremento de la exposición al cilostazol debido al uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 y el CYP2C19 (como la eritromicina, ketoconazol y omeprazol), el CHMP consideró que existía una fuerte posibilidad de interacciones con otros medicamentos susceptibles de incrementar los riesgos asociados al cilostazol y, por tanto, consideró que convenía reforzar el texto correspondiente a la sección 4.5 del RCP. Asimismo, el CHMP recomendó una disminución de la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día durante el periodo de uso concomitante de estos medicamentos. Se ha demostrado que esta dosis menor es clínicamente eficaz en los ensayos clínicos efectuados en pacientes tratados con inhibidores del CYP3A4 o el CYP2C19.

Conclusión general

El cilostazol está asociado a un incremento modesto pero estadísticamente significativo de la distancia recorrida en comparación con placebo en pacientes que sufren de claudicación intermitente (CI), lo cual también se ha demostrado mediante mediciones de la calidad de vida. En términos de seguridad, los datos de ensayos clínicos demostraron que los episodios adversos notificados con más frecuencia son dolor de cabeza, diarrea, mareo, palpitaciones, edema periférico y taquicardia, y que estos efectos adversos están recogidos en la información sobre el producto. No obstante, los efectos farmacológicos del cilostazol indican que puede provocar arritmias cardíacas más graves en determinados pacientes. Además, habida cuenta de su actividad antiagregante plaquetaria, cabe prever que el cilostazol incremente el riesgo de hemorragias. No obstante, la causalidad y la amplitud de este riesgo es difícil de cuantificar dada la inexistencia de una señal clara en los ensayos clínicos y dado el número de factores de confusión debidos a la medicación concomitante empleada en estos pacientes. Las inquietudes relativas a las interacciones con otros medicamentos (en concreto con los inhibidores del CYP3A4 y el CYP2C19) y la posibilidad de un incremento del riesgo de efectos adversos fueron tenidas en cuenta mediante la recomendación de una reducción de la dosis a 50 mg dos veces al día en pacientes a los que se administran medicamentos concomitantes que inhiben estas enzimas.

En vista de los modestos beneficios del cilostazol y de las inquietudes existentes en materia de seguridad, el Comité considera que el uso de cilostazol debe limitarse a los pacientes que obtendrían el máximo beneficio del tratamiento, es decir, los pacientes para los que las modificaciones del estilo de vida (abandono del hábito de fumar y programas de ejercicio físico) y otras intervenciones adecuadas no hubieran proporcionado un beneficio suficiente. Debería analizarse detenidamente la idoneidad del tratamiento con cilostazol, junto con otras opciones terapéuticas, como la revascularización.

A solicitud del CHMP, en febrero de 2013 se celebró una reunión de un grupo asesor de expertos ad-hoc, a los que se solicitó en primer lugar que debatieran el actual modelo de estrategia para la gestión clínica de la enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP), las características de los pacientes tratados con cilostazol y la pertinencia clínica de los beneficios del cilostazol. Los expertos consideraban que cilostazol presenta un efecto beneficioso en pacientes con claudicación intermitente limitante que no pueden seguir un programa de ejercicios que les permita superar el "primer escollo", para continuar después la progresión de la distancia recorrida mediante el ejercicio. Los expertos consideraron que el beneficio de los productos con cilostazol era pequeño

pero clínicamente significativo y suficiente para restablecer la independencia de algunos pacientes y permitirles iniciar el programa de rehabilitación. Todos ellos coincidieron en la necesidad de revisar la respuesta del paciente al tratamiento al cabo de 3 meses y de continuar el tratamiento solo si ésta es positiva. Los expertos reconocieron que por lo general se observaban efectos adversos menores en algunos pacientes, pero ninguno de los expertos había constatado efectos secundarios importantes. El grupo de expertos analizó los informes espontáneos sobre hemorragias con el uso de uno o dos antiagregantes plaquetarios, pero les había reafirmado la ausencia de síntomas en los estudios controlados con placebo publicados. No obstante, reconocieron que el tratamiento triple planteaba un riesgo de hemorragia y que debía evitarse este tratamiento triple (cilostazol y los dos antiagregantes plaquetarios). Los expertos coincidieron en que el estudio CASTLE presentaba algunas limitaciones (como la terminación precoz y la elevada tasa de abandonos, la restricción de determinados grupos de pacientes, la exclusión de los pacientes de alto riesgo y la exploración de los pacientes por sus médicos durante un periodo de 6 meses), pero que algunas de dichas limitaciones ya se habían previsto en un estudio de fase IV tan a largo plazo como el actual. Se reconoció que se habían notificado menos acontecimientos adversos de lo previsto. Los expertos consideraron que los pacientes incluidos constituían una representación razonable de la vida real y que era difícil argumentar que el estudio no era tranquilizador y acordaron que el cilostazol mostraba una tendencia consistente a ser tan seguro como el placebo en los criterios de valoración cardiovascular importantes. Aunque era un análisis post-hoc, la demostración de que los MACE CV actualmente aceptados en los estudios con fármacos nuevos (muerte por causa CV, IM no mortal e ictus) eran estadísticamente menores en el grupo de tratamiento parecía ser muy tranquilizante con respecto a la seguridad CV. El grupo consideró que era factible excluir a los pacientes de alto riesgo cardiovascular en la práctica y que ello también limitaría el riesgo de interacción farmacológica con antiagregantes plaquetarios (dado que la mayoría de los pacientes de estos grupos recibirían un tratamiento antiagregante plaquetario doble). La propuesta de los TAC de recomendar una reducción de la dosis a 50 mg dos veces al día en algunos subgrupos de pacientes fue bienvenida por el grupo. En general, el grupo consideraba que este fármaco podría ser útil para un pequeño grupo de pacientes con enfermedades cardiovasculares de bajo riesgo concomitantes, con claudicación intermitente limitante que no es posible tratar con rehabilitación inicial a base de ejercicio o que no son aptos para la revascularización.

Teniendo en cuenta todos los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia del cilostazol, así como las conclusiones de la reunión del grupo de expertos ad-hoc, el CHMP ha acordado una serie de medias, en particular la restricción de la indicación a "uso de segunda línea en pacientes en los que las modificaciones del estilo de vida (abandono del hábito de fumar y programas de ejercicio [supervisados]) y otras intervenciones adecuadas no han proporcionado una mejora suficiente de los síntomas de la claudicación intermitente" y la introducción de tres contraindicaciones nuevas, en pacientes con antecedentes de taquiarritmia grave, pacientes tratados concomitantemente con dos o más agentes antiagregantes plaquetarios/anticoagulantes y pacientes con angina de pecho inestable, infarto de miocardio durante los 6 últimos meses o sometidos a una intervención coronaria durante los 6 meses precedentes.

En la actualidad se recomienda vigilar más atentamente el éxito del tratamiento al cabo de 3 meses en lugar de 6, con la intención de interrumpir el tratamiento con cilostazol cuando se juzgue insuficiente el efecto del tratamiento. Asimismo, solo prescribirán cilostazol los médicos especializados en el tratamiento de la claudicación intermitente después de analizar cuidadosamente la idoneidad del tratamiento con este fármaco, además de otras opciones terapéuticas como la revascularización.

Para minimizar el riesgo de interacción en el momento del metabolismo del fármaco se han introducido advertencias en el RCP, y en la actualidad se recomienda reducir la dosis a 50 mg dos veces al día en pacientes que siguen tratamiento con medicamentos inhibidores del CYP3A4 o el 2C19.

Se deberá aumentar las medidas de farmacovigilancia presentando informes periódicos de seguridad (PSUR) cada 6 meses, que incorporen informes de la seguridad centrados en los efectos adversos cardiovasculares, efectos adversos hemorrágicos y uso no autorizado.

Para garantizar que los profesionales sanitarios reciben la indicación de uso correcta de este medicamento, el TAC ha introducido las siguientes medidas: comunicación proactiva dirigida a los médicos en el sitio web de Otsuka Europe, formación de los equipos de información médica y comercial en los países en los que se comercializa el cilostazol. El CHMP acordó emitir una "Comunicación Directa para Profesionales sanitarios" (DHPC) con el fin de informar rápidamente sobre el resultado de la presente revisión.

Con el fin de medir la eficacia de las medidas anteriores, el CHMP ha acordado la realización de dos estudios de uso del fármaco (DUS). El primer DUS recabará datos basales con objeto de describir

las características de los nuevos usuarios de cilostazol y la duración de su uso y los patrones de interrupción. El estudio también tendrá como objetivo cuantificar el uso no autorizado, describir patrones de administración e identificar las especializaciones médicas de los médicos que prescriben cilostazol. El segundo DUS también tendrá como objetivo evaluar la eficacia de los cambios propuestos en el RCP, las iniciativas educativas y otras medidas de minimización de riesgos que se hubieran llevado a cabo con vistas a la mitigación del uso no autorizado y la adhesión de los médicos que prescriben el fármaco al RCP, en comparación con los datos basales. El CHMP aprobó el protocolo de los estudios.

Además, el TAC acordó realizar un estudio mecanístico para aportar más información en relación con los efectos sobre la agregación plaquetaria del cilostazol con ácido acetilsalicílico o clopidogrel y sus consecuencias sobre el tiempo de coagulación. Se evaluarán los tiempos de coagulación excesivos durante el tratamiento con cilostazol más allá de unos límites que deberán especificarse previamente en el protocolo y se propondrán medidas adecuadas de minimización del riesgo cuando se disponga del informe del estudio final.

Relación beneficio / riesgo

El Comité concluyó que la relación beneficio/riesgo de los productos que contienen cilostazol para la mejora de la distancia máxima recorrida y las distancias que pueden caminar sin dolor los pacientes de claudicación intermitente (CI), que no presentan dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (enfermedad arterial periférica en estadio II de Fontaine) sigue siendo positiva en condiciones normales de utilización, sujeta a las restricciones, advertencias, modificaciones de la información sobre el producto y medidas de minimización del riesgo acordadas.

Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Considerando que:

- el Comité analizó el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos que contienen cilostazol;
- el Comité revisó todos los datos facilitados por los TAC por escrito y vía explicación oral y el resultado de la reunión del grupo asesor de expertos ad-hoc;
- el Comité ha revisado todos los datos sobre reacciones adversas y los datos de los ensayos clínicos asociados al cilostazol; en concreto los episodios cardiovasculares y las reacciones hemorrágicas. Aunque los datos de los ensayos clínicos no consolidan las inquietudes en materia de seguridad planteadas a partir de RFA espontáneas notificadas, el CHMP concluyó que el riesgo de hemorragia y de algunos episodios cardiovasculares, como las taquiarritmias, no debe quedar excluido en los pacientes de riesgo. El CHMP también concluyó que el riesgo de hemorragia era mayor en los pacientes tratados concomitantemente con dos o más agentes antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes adicionales. El Comité considera que, teniendo en cuenta el metabolismo del cilostazol, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones que podrían incrementar los riesgos asociados al cilostazol;
- en vista de las reservas sobre seguridad anteriores, el Comité acordó adoptar una serie de medidas de minimización del riesgo, incluidas modificaciones en la información sobre el producto con el fin de consolidar el texto de la ficha de información sobre el producto al fin de reducir el riesgo de episodios hemorrágicos, episodios cardíacos y posibles interacciones farmacológicas (contraindicación en pacientes de riesgo, recomendación de ajustar la dosis, reforzar la advertencia para garantizar la idoneidad del tratamiento con cilostazol). El CHMP también acordó la introducción de medidas para garantizar que los profesionales sanitarios están informados sobre las condiciones de utilización del producto. Por último, el Comité acordó que se realizaran estudios de uso del fármaco para describir las características de los nuevos usuarios de cilostazol y la duración de su uso y los patrones de acontecimientos y, por tanto, para evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo que se hubieran llevado a cabo;
- el Comité considera que el beneficio de cilostazol es modesto pero se ha demostrado un incremento estadísticamente significativo en la distancia recorrida en comparación con el placebo en pacientes con claudicación intermitente;
- el Comité estima que algunos pacientes se pueden beneficiar del tratamiento con cilostazol en un grado clínicamente relevante; aunque, en vista de las reservas existentes sobre seguridad, el Comité consideró adecuado restringir su uso a aquéllos que no han respondido a cambios en

el estilo de vida y recomendar que prosigan el tratamiento únicamente aquéllos que han obtenido una respuesta significativa en los 3 primeros meses;

- como consecuencia, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen cilostazol es positiva en condiciones normales de uso únicamente para su uso en segunda línea, en pacientes en los las modificaciones en el estilo de vida y otras intervenciones adecuadas no han podido mejorar suficientemente los síntomas de la claudicación intermitente y sujeta a las medidas de minimización del riesgo acordadas, entre otras las modificaciones de la información sobre el producto.

Por tanto, el CHMP recomendó la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización para los medicamentos que contienen cilostazol a los que se hace referencia en el Anexo I, de acuerdo con las modificaciones del resumen de las características del producto, la ficha técnica y el prospecto indicadas en el Anexo III y sujetas a las condiciones indicadas en el Anexo IV.