

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di medicinali contenenti cilostazolo (vedere Allegato I)

Il cilostazolo è un derivato diidro-chinolinolico che appartiene alla categoria farmacoterapeutica degli agenti antitrombotici, inibitori dell'aggregazione piastrinica eparina esclusa. Il cilostazolo è un derivato diidro-chinolinolico che inibisce l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) fosfodiesterasi, sopprimendo la degradazione del cAMP ed aumentando pertanto i livelli di cAMP nelle piastrine e nei vasi sanguigni. Questo porta all'inibizione dell'attivazione ed aggregazione piastrinica e previene il rilascio di sostanze infiammatorie e vasoattive protrombotiche. Gli effetti vasodilatatori del cilostazolo possono anche essere mediati da un aumento del cAMP. Il cilostazolo inibisce anche la proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi, abbassa il livello dei trigliceridi ed aumenta i livelli di colesterolo HDL.

L'indicazione terapeutica che è stata approvata per i prodotti a base di cilostazolo in Europa è l'aumento della distanza massima percorsa senza dolore da pazienti affetti da claudicatio intermittens (IC), che non hanno dolore a riposo né prove di necrosi tissutale periferica (malattia arteriosa periferica (PAD) in stadio II di Fontaine).

Questo deferimento ai sensi dell'articolo 31 è stato avviato dalla Spagna dopo la revisione dei rapporti sulla sicurezza ricevuti per il cilostazolo durante i primi 18 mesi di commercializzazione (il cilostazolo è stato autorizzato in Spagna nel 2008). Le principali preoccupazioni dell'autorità spagnola riguardavano le segnalazioni ricevute in merito a reazioni cardiovascolari (compresi casi fatali di IM, angina pectoris ed aritmie), a reazioni emorragiche e ad interazioni tra farmaci. Uno studio sull'uso del medicinale condotto in una regione della Spagna ha riscontrato che i pazienti che assumevano cilostazolo erano più anziani ed usavano più medicinali concomitanti rispetto a quelli delle sperimentazioni cliniche. La Spagna ha pertanto deferito il cilostazolo al CHMP/EMA, richiedendo che esprimesse un parere ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/EC in merito all'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti cilostazolo.

Efficacia clinica

L'efficacia del cilostazolo è stata valutata in 14 sperimentazioni cliniche su più di 4 000 pazienti affetti da claudicatio intermittens (IC). Queste comprendevano otto sperimentazioni di fase III in doppio cieco controllate, due delle quali hanno posto a confronto l'efficacia del cilostazolo con un comparatore attivo (pentossifillina) e con placebo per 24 settimane. Inoltre, è stato condotto uno studio di efficacia (studio PACE) di fase IV in doppio cieco controllato verso placebo, in cui la pentossifillina è stata utilizzata come comparatore attivo. In totale sono stati randomizzati 3 122 pazienti che hanno assunto almeno una dose del prodotto sperimentale nelle nove sperimentazioni sull'efficacia. L'endpoint primario nelle nove sperimentazioni sull'efficacia (denominate sperimentazioni a medio termine) era la distanza massima percorsa (distanza di claudicatio assoluta, ACD), misurata mediante test su tapis roulant. Gli endpoint secondari di efficacia includevano la distanza percorsa senza dolore (distanza di claudicatio iniziale, ICD) misurata mediante esercizio su tapis roulant e valutazioni sulla qualità della vita.

L'analisi primaria, pre-ordinata nei protocolli, ha evidenziato per il gruppo dei pazienti che assumevano cilostazolo 100 mg bid una distanza percorsa maggiore in misura statisticamente significativa rispetto al placebo. I punti valutati in tutte e nove le sperimentazioni hanno mostrato un vantaggio del cilostazolo 100 mg bid rispetto al placebo. Inoltre, l'analisi ha mostrato la superiorità statistica del cilostazolo rispetto al placebo in sei delle nove sperimentazioni.

Una meta-analisi raggruppata di queste sperimentazioni, sulla base del rapporto delle medie geometriche per LOG (ACD all'ultima visita/ACD al basale) per il cilostazolo rispetto al placebo, ha dimostrato un effetto del trattamento di 1,15 (95% CI: 1,11 – 1,19) per l'ACD.

In tutte le sperimentazioni sull'efficacia il cilostazolo ha mostrato un miglioramento in percentuale dell'ACD maggiore rispetto al placebo e statisticamente significativo in 6 delle 9 sperimentazioni. L'intervallo di miglioramento era compreso tra +28% e +100% per il cilostazolo e tra -10% e +42% per il placebo nelle singole sperimentazioni. L'aumento della distanza percorsa rispetto alla distanza percorsa al basale con il trattamento a base di cilostazolo era maggiore del 35% rispetto al placebo. I risultati per gli endpoint di efficacia secondaria erano coerenti con i risultati sull'ACD.

L'effetto del cilostazolo sulle distanze assolute percorse sul tapis roulant, espresse come aumento assoluto rispetto alla distanza percorsa al basale, oscillava tra +23 m e +109 m, rispetto a -2 m e +65 m del placebo. La meta-analisi della differenza media ponderata (WMD) nelle nove sperimentazioni ha anche mostrato un'efficacia costante del cilostazolo nell'insieme delle sperimentazioni. La WMD stima un miglioramento medio della distanza percorsa dal basale di 87,4

m per il cilostazolo 100 mg bid e di 43,7 m per il placebo ($p < 0,0001$) con una distanza percorsa media al basale di 133 m (66% di miglioramento con cilostazolo). Il CHMP ha rilevato che l'aumento della distanza percorsa su terreno piano è probabilmente maggiore dell'aumento misurato su tapis roulant, che è impostato su un piano inclinato.

I dati relativi alle valutazioni sulla qualità di vita e le analisi dei pazienti "responder" sono stati considerati nella valutazione, poiché forniscono approfondimenti sulla questione della rilevanza clinica dell'effetto del trattamento, complicata dal fatto che i pazienti facilmente hanno differenti livelli di beneficio a seconda della gravità dei sintomi di claudicatio intermittens (IC). I risultati delle meta-analisi raggruppate degli esiti riportati dai pazienti nel questionario sullo stato di salute in forma breve (SF-36) e nel questionario sulla compromissione dell'andatura (WIQ) hanno evidenziato effetti significativi del cilostazolo rispetto al placebo sul funzionamento fisico e sul punteggio della componente fisica di SF-36, oltre a miglioramenti significativi nei punteggi di velocità e distanza nel WIQ. Una maggiore percentuale di pazienti che hanno completato lo studio con cilostazolo è stata classificata come "responder" rispetto ai pazienti trattati con placebo (39,6% a fronte di 26,3%), essendo i pazienti "responder" definiti come quei pazienti la cui distanza percorsa era migliorata del 50% o più rispetto al basale.

Il CHMP ha pertanto espresso il parere che il cilostazolo ha un effetto statisticamente significativo, quantunque moderato, sulle distanze percorse da pazienti con IC, e che alcuni pazienti possono trarne beneficio in misura clinicamente rilevante.

Sicurezza clinica

In questa revisione sono stati considerati i dati sulla sicurezza del cilostazolo resi disponibili dalle sperimentazioni sull'efficacia (sperimentazioni a medio termine), dalla sperimentazione sulla sicurezza a lungo termine CASTLE e dagli studi sulla prevenzione dell'ictus, oltre alle segnalazioni di casi da fonti spontanee e da studi osservazionali.

Le sperimentazioni cliniche non hanno individuato timori importanti in termini di sicurezza. Gli eventi avversi più comuni includevano mal di testa, diarrea, feci anomale, vertigini, palpitazioni e tachicardia, già elencati nelle informazioni sul prodotto. Non è stato osservato alcun segnale di un aumento della mortalità nelle sperimentazioni cliniche, incluso lo studio CASTLE.

L'obiettivo principale della sperimentazione CASTLE era valutare l'effetto a lungo termine del cilostazolo sulla mortalità per qualsiasi causa. Lo studio CASTLE includeva pazienti che sono stati in trattamento fino a tre anni. Lo studio è stato prematuramente terminato a causa di una percentuale di eventi inferiore e di una percentuale di abbandoni superiore alle attese. Il rapporto di rischio per la mortalità (cilostazolo rispetto a placebo) era di 0,94 (95% CI 0,63-1,39).

Dai risultati delle sperimentazioni cliniche non sono emersi segnali di aritmie cardiache gravi; tuttavia un numero limitato di eventi gravi (tachicardia ventricolare, prolungamento del QT (inclusa la torsione di punta)) è stato segnalato da fonti spontanee/studi osservazionali, ed alcuni di essi sono stati considerati compatibili con gli effetti cronotropici del cilostazolo. Il CHMP ha ritenuto difficile valutare la causalità in questi rapporti, in particolare visto il livello di confusione dovuto alle condizioni di base di questi pazienti. Nondimeno, è stato notato che l'attività del cilostazolo come inibitore dell'enzima fosfodiesterasi (PDE-3) pone problemi potenziali in termini di sicurezza per le aritmie cardiache che possono scaturire dall'aumento della frequenza cardiaca a riposo (è stato dimostrato che il cilostazolo aumenta la frequenza cardiaca di ~5,1 e ~7,4 battiti al minuto alle dosi autorizzate). Palpitazioni e tachicardia sono state ben documentate nelle sperimentazioni cliniche. In considerazione di questi elementi, il CHMP ha ritenuto che il cilostazolo debba essere controindicato nei pazienti con anamnesi di grave tachiaritmia e che debbano essere introdotte particolari avvertenze nel foglio illustrativo.

Sono stati individuati anche altri eventi avversi di interesse, come ischemia del miocardio (infarto del miocardio, angina pectoris, arteriopatia coronarica), insufficienza cardiaca congestizia e ipotensione, durante le sperimentazioni cliniche sull'efficacia a medio termine, con una maggiore incidenza nel gruppo trattato con il cilostazolo rispetto al placebo. Tuttavia, questi squilibri hanno riguardato un numero modesto di eventi. È stato notato un piccolo eccesso di casi di insufficienza cardiaca (cilostazolo: 2,9% rispetto a placebo: 2,4%) e di ipotensione (cilostazolo: 0,7% rispetto a placebo: 0,1%) nello studio CASTLE. Pertanto, il CHMP ha ritenuto che il cilostazolo debba essere controindicato in pazienti con angina pectoris instabile, infarto del miocardio sopravvenuto negli ultimi sei mesi o intervento coronarico effettuato negli ultimi sei mesi, e che debbano essere incluse particolari avvertenze nel foglio illustrativo.

L'attività anti-piastrinica del cilostazolo ha anche suscitato timori in merito ad eventi emorragici. Nella sperimentazione CASTLE è stata osservata una frequenza minore di eventi di sanguinamento nel gruppo con cilostazolo rispetto al gruppo con placebo, e l'uso contemporaneo dell'aspirina non ha aumentato la frequenza di sanguinamento nel sotto-gruppo trattato con cilostazolo. Tuttavia, il

trattamento contemporaneo con aspirina e clopidogrel ha aumentato il rischio di sanguinamento nel gruppo con cilostazolo in confronto ai pazienti con placebo. In considerazione di questi elementi, il CHMP ha ritenuto che i pazienti trattati contemporaneamente con due o più agenti antiplastrinici o anticoagulanti (ad esempio, acido acetilsalicilico o aspirina, clopidogrel, eparina, warfarin, acenocumarolo, dabigatran, rivaroxaban o apixaban) non vadano trattati con prodotti contenenti cilostazolo.

Il cilostazolo viene metabolizzato principalmente da CYP3A4 e CYP2C19 e ha due principali metaboliti attivi, OPC-13015 (deidroclilostazolo, 3-7 volte più potente del cilostazolo) e OPC-13213 (trans-idrossi-cilostazolo, 2-5 volte meno potente del cilostazolo). In considerazione dell'aumento dell'esposizione al cilostazolo che consegue all'uso concomitante di inibitori di CYP3A4 e CYP2C19 (come l'eritromicina, il ketoconazolo e l'omeprazolo), il CHMP ha ritenuto che esista un alto potenziale di interazioni con altri medicinali che potrebbe aumentare i rischi associati al cilostazolo ed ha pertanto ritenuto che debba essere rafforzata la formulazione dell'RPC nella sezione 4.5. Il CHMP ha anche raccomandato una riduzione della dose a 50 mg bid di cilostazolo in caso di uso concomitante con tali medicinali. Questa dose ridotta ha mostrato di essere clinicamente efficace in sperimentazioni cliniche su pazienti che usano inibitori di CYP3A4 o CYP2C19.

Conclusione generale

Il cilostazolo è associato ad un moderato ma statisticamente significativo aumento della distanza percorsa rispetto al placebo in pazienti con IC, e questo è stato dimostrato anche usando misurazioni della qualità della vita. In termini di sicurezza, i dati delle sperimentazioni cliniche hanno mostrato che gli eventi avversi più comunemente riportati sono mal di testa, diarrea, vertigini, palpitazioni, edema periferico e tachicardia, che erano elencati nelle informazioni sul prodotto. Tuttavia, gli effetti farmacologici del cilostazolo suggeriscono che esso possa provocare in alcuni pazienti un aggravamento delle aritmie cardiache. Inoltre, in considerazione della sua attività anti-piastrinica, ci si aspetta che il cilostazolo aumenti il rischio di sanguinamento. Nondimeno, risulta difficile quantificare la causalità e l'importanza di tale rischio, vista la mancanza di un chiaro segnale nelle sperimentazioni cliniche e dato il livello di confusione generata dall'utilizzo contemporaneo di medicinali di base adottati da questi pazienti. In considerazione dei timori associati alle interazioni con altri medicinali (in particolare con gli inibitori di CYP3A4 e CYP2C19) e la possibilità di un aumento del rischio di effetti avversi è stato raccomandato di ridurre la dose a 50 mg bid nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che inibiscono tali enzimi.

Dati i benefici moderati del cilostazolo e i timori sulla sicurezza, il comitato è del parere che l'uso del cilostazolo debba essere limitato a quei pazienti che possano trarre il massimo vantaggio dal trattamento, cioè i pazienti ai quali variazioni dello stile di vita (sospensione del fumo e programmi di esercizio fisico) ed altri interventi appropriati non hanno procurato un beneficio sufficiente. L'idoneità del trattamento con cilostazolo deve essere accuratamente considerata, insieme ad altre opzioni di trattamento come la rivascolarizzazione.

Su richiesta del CHMP, è stata convocata nel febbraio 2013 la riunione di un gruppo consultivo di esperti ad hoc. Agli esperti è stato chiesto di esaminare prima di tutto l'attuale approccio standard per la gestione clinica dell'arteriopatia oclusiva periferica (PAOD), le caratteristiche dei pazienti trattati con cilostazolo e la rilevanza clinica dei benefici del cilostazolo. Gli esperti hanno stabilito che il cilostazolo ha un effetto benefico su pazienti con claudicatio intermittens limitata che non riescono a mettere in atto un programma di esercizi fisici, in quanto fornisce a tali pazienti il modo di superare "il primo ostacolo", il che consente loro di continuare in seguito a migliorare la distanza percorsa attraverso gli esercizi. È stato riconosciuto dagli esperti che il beneficio dei prodotti contenenti cilostazolo era lieve ma clinicamente significativo e sufficiente a consentire il recupero dell'autosufficienza per alcuni pazienti e permettere loro di iniziare il programma di riabilitazione. Tutti sono stati concordi in merito alla necessità di rivalutare la risposta dei pazienti al trattamento dopo tre mesi e di continuare il trattamento solo se la risposta risulta positiva. Gli esperti hanno riconosciuto che sono stati frequentemente riscontrati in alcuni pazienti eventi avversi minori, ma nessuno degli esperti ha rilevato effetti indesiderati importanti. Il gruppo di esperti ha preso nota delle segnalazioni spontanee di emorragia in caso di uso concomitante di uno o due farmaci antiplastrinici, ma è stato rassicurato dall'assenza di prove negli studi pubblicati controllati verso placebo. Tuttavia, gli esperti hanno riconosciuto che esiste un rischio di sanguinamento con la tripla terapia e che quest'ultima deve essere evitata (cilostazolo e due farmaci antiplastrinici). Gli esperti sono stati concordi nel ritenere che lo studio CASTLE avesse alcuni limiti (inclusa l'interruzione precoce e l'alta percentuale di abbandoni, la restrizione ad alcuni gruppi di pazienti, l'esclusione di pazienti ad alto rischio e la rivalutazione dei pazienti da parte dei loro medici nell'arco di sei mesi), ma hanno giudicato alcuni di essi inevitabili per uno studio di fase IV a lungo termine di questo tipo. È stato rilevato che gli eventi avversi segnalati erano inferiori alle attese. Gli esperti hanno considerato che i pazienti inclusi rappresentavano in modo ragionevole la vita reale e che era

difficile dimostrare che lo studio non fosse rassicurante. Inoltre, sono stati concordi nell'asserire che il cilostazolo ha mostrato una tendenza coerente a essere altrettanto sicuro del placebo in termini di esiti cardiovascolari importanti. Sebbene come analisi post-hoc, la dimostrazione che i MACE CV attualmente accettati negli studi dei nuovi farmaci (morte CV, IM non fatale e ictus) erano inferiori in modo statisticamente significativo nel gruppo di trattamento è stata ritenuta una buona garanzia quanto alla CV. Il gruppo ha considerato che in pratica era possibile escludere i pazienti con alto rischio cardiovascolare, il che limiterebbe anche il rischio di interazioni del farmaco con agenti antiplastrinici (poiché la maggior parte dei pazienti di questi gruppi assumerebbe una terapia antiplastrinica doppia). La proposta dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di raccomandare una riduzione a 50 mg bid in alcuni sotto-gruppi di pazienti è stata accettata dal gruppo. Nell'insieme, il gruppo era del parere che questo farmaco possa essere utile per un piccolo gruppo di pazienti con basso rischio di co-morbilità cardiovascolare, con claudicatio intermittens limitata, non in grado di gestire gli iniziali esercizi di riabilitazione o non idonei alla rivascularizzazione.

In considerazione di tutti i dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia del cilostazolo così come delle conclusioni della riunione del gruppo di esperti ad hoc, il CHMP ha concordato una serie di misure, fra cui la restrizione dell'indicazione a "uso di seconda linea, in pazienti nei quali le modifiche dello stile di vita (inclusi la sospensione del fumo ed i programmi di esercizi [supervisionati]) ed altri interventi appropriati non siano riusciti a migliorare sufficientemente i sintomi di claudicatio intermittens" e l'introduzione di tre nuove controindicazioni in pazienti con anamnesi di tachiaritmia grave, in pazienti trattati in modo concomitante con due o più ulteriori agenti antiplastrinici/anticoagulanti ed in pazienti con angina pectoris instabile, infarto del miocardio sopravvenuto negli ultimi sei mesi o intervento coronarico effettuato negli ultimi sei mesi.

Ora si raccomanda un monitoraggio più attento dell'esito del trattamento dopo tre mesi invece che dopo sei mesi, con l'intento di sospendere il cilostazolo laddove l'effetto del trattamento sia considerato inadeguato. Inoltre, la terapia con cilostazolo deve essere avviata solo da medici che abbiano esperienza in merito alla gestione della claudicatio intermittens dopo avere preso accuratamente in considerazione l'idoneità al trattamento con cilostazolo, insieme ad altre possibilità di trattamento come la rivascularizzazione.

Per ridurre al minimo il rischio d'interazione con il metabolismo del farmaco, sono state introdotte avvertenze nell'RPC, e viene ora raccomandata una riduzione della dose a 50 mg bid nei pazienti che assumono medicinali che inibiscono CYP3A4 o CYP2C19.

Le misure di farmacovigilanza devono essere rafforzate con la presentazione, ogni sei mesi, di PSUR con rapporti sulla sicurezza incentrati sugli eventi avversi cardiovascolari, sugli eventi avversi emorragici e sull'uso al di fuori delle indicazioni approvate.

Per garantire che gli operatori sanitari siano informati in merito alla corretta indicazione sull'uso del prodotto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha introdotto le seguenti misure: comunicazione proattiva ai medici sul sito web Otsuka Europe, nuova formazione per i gruppi d'informazione medica e le forze vendita nei Paesi dove il cilostazolo è commercializzato. Il CHMP ha approvato una comunicazione, diretta agli operatori sanitari (DHPC), per informare rapidamente sull'esito della presente revisione.

Al fine di monitorare l'efficacia delle misure precedenti, il CHMP ha approvato due studi sull'uso del medicinale (DUS). Il primo DUS otterrà dati al basale con l'obiettivo di descrivere le caratteristiche dei nuovi utilizzatori di cilostazolo, la durata dell'uso di cilostazolo ed i profili di sospensione. Lo studio avrà anche lo scopo di quantificare l'uso al di fuori delle indicazioni approvate, descrivere i profili di dosaggio e identificare le specializzazioni dei medici che prescrivono il cilostazolo. Il secondo DUS sarà inteso a valutare l'efficacia delle variazioni proposte all'RPC, le iniziative formative e le altre misure attuate per la minimizzazione dei rischi in termini di mitigazione dell'uso al di fuori delle indicazioni approvate e di aderenza dei prescrittori all'RPC, rispetto ai dati al basale. Il protocollo degli studi è stato concordato dal CHMP.

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha convenuto di effettuare uno studio meccanicistico per fornire ulteriori approfondimenti sugli effetti sull'aggregazione piastrinica del cilostazolo con aspirina o clopidogrel e sulle conseguenze sul tempo di sanguinamento. Saranno valutati gli eccessi del tempo di sanguinamento durante il trattamento con cilostazolo al di fuori di un intervallo preordinato definito nel protocollo e saranno proposte appropriate misure per la minimizzazione dei rischi quando sarà disponibile il rapporto finale dello studio.

Rapporto rischi/benefici

Il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti cilostazolo per il miglioramento della distanza massima percorsa e della distanza massima percorsa senza dolore in pazienti con claudicatio intermittens (IC) che non presentano dolore a riposo né prove di necrosi tissutale periferica (malattia arteriosa periferica in stadio II di Fontaine) rimane positivo in condizioni di uso normali, subordinatamente alle restrizioni, le avvertenze, le modifiche alle informazioni sul prodotto e le misure concordate per la minimizzazione dei rischi.

Motivi della variazione ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Considerato che

- il comitato ha tenuto conto della procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/EC sui medicinali contenenti cilostazolo;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati forniti per iscritto e nella spiegazione orale dai titolari dell'autorizzazione in commercio e l'esito della riunione del gruppo consultivo di esperti ad hoc;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati sulle reazioni avverse al farmaco ed i dati delle sperimentazioni cliniche associati al cilostazolo, in particolare con riguardo agli eventi cardiovascolari e alle reazioni di sanguinamento. Sebbene i dati delle sperimentazioni cliniche non abbiano comprovato i timori per la sicurezza sollevati dalle segnalazioni spontanee di ADR, il CHMP ha concluso che il rischio di sanguinamento e di alcuni eventi cardiovascolari, incluse le tachiaritmie, non può essere escluso nei pazienti a rischio. Il CHMP ha inoltre concluso che il rischio di sanguinamento era più alto nei pazienti trattati in modo concomitante con due o più ulteriori agenti antiplastrinici o anticoagulanti. In considerazione del metabolismo del cilostazolo, il comitato è del parere che esista il potenziale per interazioni che possono aumentare i rischi associati al cilostazolo;
- in considerazione dei timori sulla sicurezza precedenti, il comitato ha concordato una serie di misure per la minimizzazione dei rischi, fra cui modifiche alle informazioni sul prodotto per rafforzare la formulazione del foglio illustrativo al fine di ridurre il rischio di eventi emorragici, di eventi cardiaci e di potenziali interazioni farmaco-farmaco (controindicazione nei pazienti a rischio, raccomandazione di aggiustamento della dose, potenziamento delle avvertenze per garantire l'idoneità del trattamento con cilostazolo). Il CHMP ha anche concordato l'introduzione di misure per garantire che gli operatori sanitari siano informati in merito alle condizioni d'uso del prodotto. Infine, il comitato ha approvato studi sull'uso del medicinale per descrivere le caratteristiche dei nuovi utilizzatori di cilostazolo, la durata dell'uso del cilostazolo ed i profili di sospensione, e quindi valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione dei rischi attuate;
- il comitato considera il beneficio del cilostazolo moderato ma rileva l'aumento statisticamente significativo della distanza percorsa rispetto al placebo in pazienti con claudicatio intermittens;
- il comitato è del parere che alcuni pazienti possano trarre beneficio dal trattamento con cilostazolo in misura clinicamente rilevante; tuttavia, in considerazione dei timori sulla sicurezza esistenti, il comitato ha ritenuto appropriato restringere l'uso ai pazienti che non hanno risposto alle variazioni dello stile di vita e raccomandare che il trattamento sia prolungato solo nei pazienti che abbiano mostrato una risposta migliorativa entro i primi tre mesi;
- il comitato ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti cilostazolo sia positivo in condizioni d'uso normali solo per l'uso in seconda linea, nei pazienti in cui le modifiche dello stile di vita ed altri interventi appropriati non siano stati sufficienti per ottenere un miglioramento dei sintomi di claudicatio intermittens, subordinatamente alle misure di minimizzazione dei rischi concordate, incluse le modifiche alle informazioni sul prodotto.

Il CHMP ha quindi raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti cilostazolo a cui si fa riferimento nell'Allegato I, in conformità con le modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo stabilite nell'Allegato III, subordinatamente alle condizioni stabilite nell'Allegato IV.