

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom il-kilostażolu (ara l-Anness I)

Is-sustanza kolostażolu hija derivattiv ta' diidro-quinolinone li tappartieni lill-aġenti antitrombotiċi tal-grupp farmakoterapewtiku, inibitur tal-aggregazzjoni tal-pjastrini minbarra eparina. Il-kolostażolu hija derivattiv ta' diidro-quinolinone li jinibixxi l-fosfodiesterazi tal-adenozina monofosfat ċikliku (cAMP), li jmwet id-degradazzjoni ta' cAMP u b'hekk iżid il-livelli ta' cAMP fil-pjastrini u l-vini u l-arterji tad-demm. Dan iwassal għal inibizzjoni tal-attivazzjoni u l-aggregazzjoni tal-pjastrini u jipprevjeni r-rilaxx ta' sustanzi vasoattivi u inflammatorji protrombotiċi. L-effetti ta' twessigh tal-vini tal-kilostażolu jistgħu jiġu medjati wkoll permezz ta' żieda f'cAMP. Jinibixxi wkoll il-proliferazzjoni vaskulari fiċ-ċelloli tal-muskolu artab kif ukoll inaqas it-trigliceridi u jżid il-kolesterolu HDL.

L-indikazzjoni terapewtika li giet approvata għal prodotti tal-kilostażolu hija t-titjib tad-distanzi massimali u bla uġigh ta' mixi f'pazjenti bi klawdikazzjoni intermittenti (IC), li ma jhossux uġigh meta jistrieħu u li ma għandhomx evidenza ta' nekrozi tat-tessut periferiku (mard arterjali periferiku (PAD) fl-istadju Fontaine II).

Dan ir-riferiment skont l-Artikolu 31 tnieda minn Spanja wara analiżi tar-rapporti dwar is-sigurtà riċevuti b'rabta mal-kilostażolu tul l-ewwel 18-il xahar ta' kummerċjalizzazzjoni fi Spanja (il-kilostażolu gie liċenzjat fi Spanja fl-2008). It-tħassib ewlieni tal-awtorità Spanjola kien iffokat fuq rapporti dwar reazzjonijiet kardjovaskulari (inklużi każi fatali ta' MI, angina pektoris u aritmiji) u reazzjonijiet emorraġiċi kif ukoll interazzjonijiet bejn mediċini. Studju dwar l-użu tal-mediċina li sar f'reġjun minnhom fi Spanja sab li l-pazjenti li kienu qed jirċievu l-kilostażolu kienu ikbar fl-età u użaw iktar mediċini konkomittanti minn dawk il-pazjenti fil-provi kliniċi. Għaldaqstant Spanja rreferiet il-kilostażolu lis-CHMP/EMA u talbitu jagħti l-fehma tiegħu skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom il-kilostażolu għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew irtirati.

### Effikaċja Klinika

L-effikaċja tal-kilostażolu giet evalwata f'14-il prova klinika li rreġistraw iktar minn 4000 pazjent bi klawdikazzjoni intermittenti (IC). Dawn inkludew tmien provi kliniċi *double-blind* ikkontrollati tal-fażi III, u tnejn minnhom qabblu l-effikaċja tal-kilostażolu ma' paragunatur attiv (il-pentossifillina) u placebo tul 24 ġimgħa. Barra minn hekk, studju *double-blind* ikkontrollat bil-placebo tal-fażi IV dwar l-effikaċja (l-istudju PACE) sar ukoll bil-pentossifillina bħala paragunatur attiv. B'kollox 3,122 pazjent tqassmu b'mod aleatorju u rċievew tal-inqas doża waħda tal-prodott investigat fid-9 provi tal-effikaċja. Il-punt aħħari primarju fid-disa' provi kliniċi tal-effikaċja (imsejha provi ta' terminu medju) kien id-distanza massima ta' mixi (distanza ta' klawdikazzjoni assoluta – ACD), imkejla permezz ta' testijiet ta' eżerċizzju fuq tredmil. Punti aħħarin sekondarji tal-effikaċja inkludew distanza ta' mixi bla uġigh (distanza ta' klawdikazzjoni inizjali – ICD) imkejla permezz ta' eżerċizzju fuq tredmil; u valutazzjonijiet tal-Kwalità tal-Ħajja.

L-analiżi primarja, speċifikata minn qabel fil-protokoll, uriet distanza ta' mixi statistikament importanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kilostażolu 100mg darbtejn kuljum meta mqabbel mal-placebo. L-istimi tal-punti fid-disa' provi kollha kemm huma kienu favur il-kilostażolu 100mg darbtejn kuljum meta mqabbel mal-placebo u l-analiżi wriet superjorità statistika tal-kilostażolu fuq il-placebo f'sitta mid-disa' provi kliniċi.

Metanalizi raggruppati ta' dawn il-provi kliniċi bl-użu tal-proporzjon ta' mezzi ġeometriċi għal LOG (ACD fl-aħħar żjara/ACD tax-xenarju bażi) għall-kilostażolu kontra placebo wriet effett tal-kura ta' 1.15 (95% CI: 1.11 – 1.19) għal ACD.

Fil-provi kollha tal-effikaċja l-kilostażolu wriet titjib perċentwali oġġla f'ACD meta mqabbel mal-placebo u dan kien statistikament importanti f'6 mid-9 provi. Il-medda ta' titjib kienet tvarja bejn +28% u +100% għall-kilostażolu, u -10% sa +42% għall-placebo fil-provi individwali. Iz-żieda fid-distanza ta' mixi fuq id-distanza ta' mixi tax-xenarju bażi bil-kura bil-kilostażolu kienet 35% oġġla minn dik bil-placebo. Ir-riżultati għal punti aħħarin sekondarji tal-effikaċja kienu konsistenti mar-riżultati għall-ACD.

L-effett tal-kilostażolu fuq id-distanzi ta' mixi assoluti fuq it-tredmil, mogħti bħala żieda assoluta fuq id-distanza ta' mixi tax-xenarju bażi, varja bejn +23m u +109m, meta mqabbel ma' -2m u +65m għall-placebo. Il-metanalizi tad-differenza medja peżata (WMD) fost id-disa' provi wriet ukoll effikaċja konsistenti tal-kilostażolu bejn il-provi. Id-WMD tistima titjib medju mix-xenarju bażi għad-distanza ta' mixi ta' 87.4m tal-kilostażolu 100mg darbtejn kuljum u 43.7m għall-placebo ( $p < 0.0001$ ) b'distanza ta' mixi medja tax-xenarju bażi ta' madwar 133m (titjib ta' 66% bil-

kilostażolu). Is-CHMP innota li ż-żieda fid-distanza ta' mixi fuq art ċatta aktarx li hija ikbar miż-żieda mkejla fuq it-tredmil - li hija ssettjata b'inklinazzjoni.

Id-dejta relatata mal-valutazzjoni tal-kwalità tal-ħajja u l-analiżi ta' dawk b'rispons tqieset bis-shiħ fil-valutazzjoni peress li din id-dejta tagħti ċerta perspettiva fuq il-kwistjoni tar-relevanza klinika tal-effett tal-kura, li hija kkomplicata minħabba l-fatt li aktarx li l-pazjenti jkollhom livelli differenti ta' benefiċċji skont is-severità tas-sintomi tagħhom ta' klawdikazzjoni intermittenti (IC). Il-metanalizzijiet raggruppati tar-riżultati rrapportati mill-pazjenti mill-istħarriġ sintetizzat dwar is-saħħa (SF-36) u l-Kwestonarju dwar l-Indeboliment tal-Mixi (WIQ) urew effetti importanti tal-kilostażolu apparagun mal-plaċebo fuq il-funzjonament fiżiku u l-punteġġ tal-komponent fiżiku tal-SF-36, kif ukoll titjib importanti fil-punteġġi tal-veloċità u d-distanza tad-WIQ. Sehem ikbar ta' 'pazjenti li lestew' ikkurati bil-kilostażolu ġew ikklassifikati bħala 'pazjenti li kellhom rispons' meta mqabbla ma' dawk ikkurati bil-plaċebo (39.6%, vs. 26.3% ) b'pazjenti li kellhom rispons' definiti bħala pazjenti li d-distanza ta' mixi tagħhom kienet tjebet b'50% jew iktar mix-xenarju bażi.

Għaldaqstant is-CHMP kien tal-fehma li l-kilostażolu kellha effett statistikament importanti, għad li modest, fuq id-distanzi ta' mixi f'pazjenti b'IC u li uħud mill-pazjenti jistgħu jibbenefikaw sa ċertu punt klinikament rilevanti.

## Sigurtà klinika

Id-dejta dwar is-sigurtà għall-kilostażolu disponibbli mill-provi dwar l-effikaċja (provi ta' terminu medju), il-prova dwar is-sigurtà fit-tul CASTLE u studji dwar il-prevenzjoni ta' puplesiji, kif ukoll rapporti tal-każijiet minn sorsi spontanji u studji bla interventi tqiesu bis-shiħ f'din l-analiżi.

Ma ġie identifikat l-ebda tħassib importanti mill-provi kliniċi. L-iktar avvenimenti avversi komuni inkludew uġiħ ta' ras, dijarea, ippurgar mhux normali, sturdament, palpitazzjonijiet u takikardija, li diġà huma elenkati fit-Tagħrif dwar il-Prodott. Ma ġie osservat l-ebda sinjal ta' mortalità oġhla fil-provi kliniċi, inkluż l-istudju CASTLE.

L-għan primarju tal-prova CASTLE kien li tivvaluta l-effett fit-tul tal-kilostażolu fuq il-mortalità għal kwalunkwe kawża. L-istudju CASTLE inkluda pazjenti li ġew ikkurati għal massimu ta' 3 snin. L-istudju ntemm b'mod prematur minħabba rata ta' avvenimenti baxxa iktar minn dik mistennija u rata ta' tluq mill-istudju oġhla minn dik mistennija. Il-proporzjon ta' periklu għall-mortalità (il-kilostażolu vs. plaċebo) kien ta' 0.94, 95% CI [0.63-1.39].

Ir-riżultati mill-provi kliniċi ma ġġeneraw l-ebda sinjal ta' avvenimenti aritmici kardijaċi serji, izda dahal numru żgħir ta' avvenimenti serji (takikardija ventrulari, prolungazzjoni tal-QT tal-elettrokardjogramma (inkluża Torsade de Pointes)) minn sorsi spontanji/studji bla interventi u wħud minn dawn tqiesu kompatibbli mal-effetti kronotropiċi tal-kilostażolu. Is-CHMP qies li kien diffiċli tiġi vvalutata l-kawżalità f'dawn ir-rapporti, speċjalment minħabba l-livell ta' varjabbli mistur kaġun tal-kundizzjonijiet ta' sfond f'dawn il-pazjenti. Madankollu, ġie osservat li l-attività tal-kilostażolu bħala inibitur tal-enzima tal-fosfodiesterażi (PDE-3) tqajjem tħassib potenzjali dwar is-sigurtà fuq l-aritmiji kardijaċi li jistgħu jirriżultaw miż-żieda fir-rata ta' taħbit il-qalb mistrieħa (intwera li l-kilostażolu jżid ir-rata ta' taħbit il-qalb b'~5.1 u ~7.4 taħbitiet fil-minuta bid-dożi awtorizzati). Il-palpitazzjonijiet u t-takikardija kienu dokumentati sew fil-provi kliniċi. Fid-dawl ta' dan, is-CHMP qies li l-kilostażolu għandha tiġi kontaindikata fil-każi ta' pazjenti li fl-imġhoddi kellhom takiaritmija severa u li għandhom jiddaħhlu twissijiet oħrajn fil-PI.

Matul il-provi kliniċi dwar l-effikaċja fuq perjodu ta' żmien medju ġew identifikati wkoll avvenimenti avversi oħrajn ta' interess bħall-iskemija mijokardijaka (infart mijokardijaku, anġina pektoris, mard tal-arterji koronarji), insuffiċjenza kardijaka kongestiva u pressjoni baxxa, b'incidenza oġhla fil-grupp tal-kilostażolu meta mqabbel mal-plaċebo. Madankollu, dawn l-iżbilanċi involvew numri żgħar ta' avvenimenti. Ġie osservat li kien hemm eċċess żgħir ta' każi ta' insuffiċjenza kardijaka (il-kilostażolu: 2.9%, vs. plaċebo: 2.4%) u pressjoni baxxa (tal-kilostażolu: 0.7%, vs. plaċebo: 0.1%) fl-istudju CASTLE. Għaldaqstant, is-CHMP qies li l-kilostażolu għandha tiġi kontraindikata fil-każi ta' pazjenti b'anġina pektoris instabbli, li kellhom infart mijokardijaku fl-aħħar 6 xhur, jew intervent koronarju fl-aħħar 6 xhur, u li għandha tiġi inkluża twissija oħra fil-PI.

L-attività kontra l-pjastrini tal-kilostażolu qajmet tħassib għal avvenimenti emorraġiċi wkoll. Fil-prova CASTLE, ġiet osservata rata inqas ta' avvenimenti ta' fsada fil-grupp tal-kilostażolu meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo u l-użu tal-aspirina konkomittanti ma żiedx il-frekwenza tal-fsad fis-sottogrupp ikkurat bil-tal-kilostażolu. Madankollu, il-kura konkomittanti bl-aspirina u bil-klopidogrel f'daqqa żiedet ir-riskju ta' fsada fil-grupp tal-kilostażolu meta mqabbel mal-pazjenti bil-plaċebo. Fid-dawl ta' dan, is-CHMP qies li l-pazjenti kkurati b'mod konkomittanti ma' żewġ agenti antipjastrini jew antikoagulanti addizzjonali jew iktar (eż. aċidu aċetilsaliċikliku tal-aspirina, il-klopidogrel, l-eparina, il-warfarina, l-akenokoumarol, id-dabigatran, ir-rivaroxaban jew l-apixaban) ma għandhomx jiġu kkurati bi prodotti li fihom il-kilostażolu.

Il-kilostażolu hija metabolizzat l-iktar minn CYP3A4, u CYP2C19 u għandu żewġ metaboliti attivi ewlenin, OPC-13015 (dehydrocilostazol, 3-7 drabi iktar qawwi mill-kilostażolu), u OPC-13213 (trans-idrossi-cilostazol, 2 – 5 drabi inqas qawwi minn cilostazol). Minhabba ż-żieda fl-espożizzjoni għall-kilostażolu li rriżultat mill-użu konkormittanti tal-inibituri CYP3A4 u CYP2C19 (bħal erythromycin, ketoconazole u omeprazole), is-CHMP qies li hemm potenzjal għoli għal interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħrajn li jista' jżid ir-riskji assoċjati mal-kilostażolu u għaldaqstant qies li d-deskrizzjoni tas-SmPC fis-sezzjoni 4.5 għandha tissaħħaħ. Is-CHMP irrakkomanda wkoll tnaqqis tad-doża għal 50mg darbtejn kuljum tal-kilostażolu tul użu konkormittanti mat-tali mediċini. Intwera li din id-doża mnaqqsa għandha tkun klinikament effettiva fi provi kliniċi f'pazjenti li jużaw l-inibituri CYP3A4 jew CYP2C19.

## Konkluzjoni ġenerali

Il-kilostażolu hija assoċjata ma' żieda modesta iżda statistikament importanti fid-distanza ta' mixi meta mqabbel mal-placebo f'pazjenti b'IC, u dan intwera wkoll bl-użu ta' kejl tal-kwalità tal-ħajja. F'termini ta' sigurtà, id-dejta tal-provi kliniċi uriet li l-iktar avvenimenti avversi rrapportati b'mod komuni huma uġiġħ ta' ras, dijarea, sturdament, palpitazzjonijiet, edema periferika u takikardija, u dawn l-avvenimenti avversi ġew elenkati fit-tagħrif dwar il-prodott. Madankollu, l-effetti farmakoloġiċi tal-kilostażolu jissuġġerixxu li jista' jikkaguna aritmiji kardijaċi iktar serji f'xi pazjenti. Barra minn hekk, minhabba l-attività tiegħu kontra l-pjastrini, il-kilostażolu huwa mistenni li jżid ir-riskju ta' fsad. Madankollu, il-kawżalità u l-kobor ta' dan ir-riskju mhumex ċar affattu minhabba l-mediċina konkormittanti użata fl-istess ħin minn dawn il-pazjenti. It-tħassib relatat mal-interazzjonijiet ma' mediċini oħrajn (b'mod partikolari inibituri CYP3A4 u CYP2C19) u l-possibilità ta' riskju ikbar għal effetti avversi ġie indirizzat mir-rakkomandazzjoni ta' tnaqqis tad-doża għal 50mg darbtejn kuljum f'pazjenti li jieħdu mediċini konkormittanti li jinibixxu dawn l-enzimi.

Fid-dawl tal-benefiċċji modesti tal-kilostażolu u t-tħassib eżistenti dwar is-sigurtà, il-Kumitat huwa tal-fehma li l-użu tal-kilostażolu għandu jiġi limitat għal dawk li jibbenefikaw l-iktar mill-kura, jiġifieri pazjenti li l-modifiki fl-istil tal-ħajja tagħhom (waqfien mit-tipjip u programmi ta' eżerċizzju) u interventi xierqa oħrajn ma' hallewx benefiċċju suffiċjenti. L-adegwatezza tal-kura bil-tal-kilostażolu għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa, flimkien ma' alternattivi ta' kuri oħrajn bħal rivaskularizzazzjoni.

Fuq talba tas-CHMP, saret laqgħa tal-grupp konsultattiv ta' esperti ad-hoc fi Frar 2012. L-ewwel l-esperti ntalbu jiddiskutu l-approċċ standard attwali għall-ġestjoni klinika tal-mard okklużiv arterjali periferiku (PAOD), il-karatteristiċi tal-pazjenti kkurati bil-tal-kilostażolu u r-relevanza klinika tal-benefiċċji tal-kilostażolu. L-esperti kienu tal-fehma li l-kilostażolu kellu effett ta' benefiċċju f'pazjenti fil-limitazzjoni tal-klawdikazzjoni intermittenti li ma rnexxilhomx iżommu programm ta' eżerċizzju sabiex it-tali pazjenti jegħlbu "l-ewwel ostaklu" li mbagħad jippermettilhom jagħmlu progress fid-distanza ta' mixi tagħhom permezz tal-eżerċizzju. L-esperti rrikonoxxew li l-benefiċċju tal-prodotti bil-kilostażolu kien żgħir iżda klinikament importanti, u biżżejjed biex jerġa' jagħti lura l-indipendenza għal uħud mill-pazjenti u sabiex bis-saħħa tiegħu jerġgħu jibdedu il-programm ta' riabilitazzjoni tagħhom. Kulhadd qabel fuq il-bżonn li jiġi rivedut ir-rispons tal-pazjent għall-kura wara 3 xhur u sabiex titkompla l-kura biss jekk dan ikun pożittiv. L-esperti rrikonoxxew li avvenimenti avversi minuri dehru b'mod komuni f'ċerti pazjenti iżda ma ġie rreġistrat l-ebda effett sekondarju importanti minn xi esperti. Il-grupp ta' esperti osserva r-rapporti spontanji tal-emorraġġja meta jintuża ma' mediċina kontra l-pjastrini waħda jew tnejn, iżda serraħu rashom minhabba n-nuqqas ta' evidenza mill-istudji kkontrollati bil-placebo ppubblikati. Madankollu, jirrikonoxxu li hemm riskju ta' fsada b'terapija trippla u li t-terapija trippla għandha tiġi evitata (il-kilostażolu u żewġ mediċini antipjastrini). L-esperti qablu li l-istudju CASTLE kellu xi limitazzjonijiet (inklużi tmien bikri u rata għolja ta' tluq mill-istudju, restrittività tal-istudju għal ċerti gruppi ta' pazjenti, esklużjoni ta' pazjenti b'riskju għoli, u analiżi tal-pazjenti mit-tobba tagħhom f'perjodu ta' 6 xhur) iżda li wħud minnhom kienu mistennija bi studju fit-tul tal-Fażi IV bħal dan. Ġie rikonoxxut li kienu ġew irrapporati inqas avvenimenti avversi minn dak li kien mistenni. L-esperti qiesu li l-pazjenti inklużi kienu rappreżentazzjoni raġonevoli tal-ħajja reali u diffiċli seta' jiġi argumentat li l-istudju ma kienx rassikuranti u qabel li l-kilostażolu wera xejra konsistenti bħal placebo sikur fost il-punti aħħarin kardjovaskulari ewlenin kollha. Minkejja analiżi post-hoc, inħass li l-wiri li s-CV MACE attwali aċċettat fl-istudji ta' mediċini ġodda (mewt minn CV, MI mhux fatali u puplesija) kien inqas b'mod statistikament importanti, kien ta' serħan il-moħħ fuq is-sigurtà minn CV. Il-grupp qies li kien fattibbli li jiġu esklużi pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli fil-prattika, u li dan jillimita wkoll ir-riskju ta' interazzjoni bejn mediċini ma' aġenti antipjastrini (peress li ħafna pazjenti f'dawn il-gruppi jirċievu terapija doppja kontra l-pjastrini). Il-proposta mill-MAHs ta' rakkomandazzjoni ta' tnaqqis għal 50mg darbtejn kuljum f'ċerti sottogruppi ta' pazjenti ntlagħget mill-grupp. B'mod ġenerali, il-grupp kien tal-fehma li għal grupp żgħir ta' pazjenti b'riskju baxx ta' komorbiditajiet kardjovaskulari, il-limitazzjoni tal-klawdikazzjoni intermittenti għal dawk li ma jifilħux għar-riabilitazzjoni ta' eżerċizzju inizjali, jew li għalihom rivaskularizzazzjoni mhijiex xierqa, din il-mediċina jista' jkollha rwol.

Wara li titqies id-dejta kollha għad-dispożizzjoni fuq is-sigurtà u l-effikaċja tal-kilostażolu kif ukoll il-konklużjonijiet tal-laqqgħa tal-grupp ta' esperti ad-hoc, is-CHMP qabel fuq numru ta' miżuri inkluża r-restrizzjoni tal-indikazzjoni "użu sekondarju, f'pazjenti li modifiki fl-istil tal-ħajja tagħhom (inkluż waqfien mit-tipjip u programmi ta' eżerċizzju [issorveljati]) u interventi xierqa oħrajn naqsu milli jtejjbu b'mod suffiċjenti s-sintomi ta' klawdikazzjoni intermittenti tagħhom", u l-introduzzjoni ta' tliet kontraindikazzjonijiet godda, f'pazjenti li fl-imġhoddi kellhom takiarritmija severa, pazjenti kkurati b'żewġ sustanzi kontra l-pjastrini/antikoagulanti jew iktar f'daqqa u pazjenti b'aġina pektoris instabbli, li kellhom infart mijokardijaku tul l-aħħar 6 xhur, jew intervent koronarju fl-aħħar 6 xhur.

Issa huwa rakkomandat monitoraġġ iktar bir-reqqa tas-suċċess tal-kura wara 3 xhur minflok 6 xhur, bil-għan li l-kilostażolu jitwaqqaf meta l-effett tal-kura jitleqq inadegwat. Barra minn hekk, cilostazol għandu jibda jingħata biss minn tobbja esperjenzati fil-ġestjoni tal-klawdikazzjoni intermittenti wara li titqies kif xieraq l-adegwatezza tal-kura bil-kilostażolu, flimkien ma' alternattivi ta' kuri oħrajn bħal rivaskularizzazzjoni.

Biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' interazzjoni tal-metaboliżmu tal-medicina, iddaħħlu twissijiet fl-SmPC u issa huwa rakkomandat it-tnaqqis tad-doża għal 50mg darbtejn kuljum f'pazjenti li qed jieħdu medicini li jinibixxu CYP3A4 jew 2C19.

Il-miżuri ta' farmakovigilanza għandhom jiġdiedu billi jiġu sottomessi PSURs ta' 6 xhur inklużi rapporti dawr is-sigurtà ffokati fuq avvenimenti kardjovaskulari avversi, avvenimenti emorraġiċi avversi u użu għal indikazzjoni mhux approvata.

Biex jiġi żgurat li l-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa jkunu mgħarrfa bl-indikazzjoni korretta għall-użu tal-prodott, il-MAH introduċa l-miżuri li ġejjin: komunikazzjoni proattiva lit-tobba fuq il-websajt ta' Otsuka Europe, it-taħriġ mill-ġdid tat-timijiet ta' Informazzjoni Medika u t-timijiet ta' Bejgħ fil-pajjiżi fejn jitleqqgħed fis-suq il-kilostażolu. Is-CHMP approva komunikazzjoni, jiġifieri Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (CHPC) biex jikkomunika minnufih l-eżitu ta' din l-analiżi.

Biex ikejjel l-effikaċja tal-miżuri ta' hawn fuq, is-CHMP qabel fuq żewġ studji ta' użu tal-medicini (DUS). L-ewwel DUS ser jikseb dejta tax-xenarju bażi bil-għan li jiddeskrivi l-karatteristiċi ta' daww li jkunu għadhom kif bdew jużaw l-kilostażolu u d-dewma tal-użu tal-kilostażolu u x-xejriet ta' twaqqif. L-istudju ser ikollu wkoll l-għan li jikkwantifika użu għal indikazzjoni mhux approvata, jiddeskrivi x-xejriet tad-dożaġġ u jidentifika l-ispeċjalitajiet mediċi tat-tobba li jippreskrivu l-kilostażolu. It-tieni DUS ser ikollu l-għan li jevalwa l-effikaċja tal-bidliet proposti fl-SmPC, l-inizjattivi edukattivi u miżuri implimentati oħrajn ta' minimizzazzjoni tar-riskju f'termini tal-mitigazzjoni tal-użu għal indikazzjoni mhux approvata u l-aderenza tal-pazjenti mal-SmPC, meta mqabblin mad-dejta tax-xenarju bażi. Is-CHMP qabel fuq il-protokoll tal-istudji.

Barra minn hekk, il-MAH qabel li jwettaq studju mekkanistiku biex jipprovdi iktar tagħrif fuq l-effetti dwar l-aggregazzjoni tal-pjastrini tal-kilostażolu ma' aspirina jew clopidogrel u l-konsegwenzi tagħhom fuq il-ħin ta' fsada. L-eċċessi fil-ħinijiet ta' fsada matul il-kura bil-kilostażolu barra medda speċifikata minn qabel kif speċifikati fil-protokoll ser jiġu vvalutati, u ser jiġu proposti miżuri xierqa ta' minimizzazzjoni tar-riskju meta r-rapport finali tal-istudju jkun disponibbli.

### **Bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji**

Il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskju tal-prodotti bil-kilostażolu għat-titjib tad-distanza massimali ta' mixi u d-distanzi ta' mixi massimali bla uġiġ f'pazjenti bi klawdikazzjoni intermittenti (IC), li ma għandhomx uġiġ meta jkunu mistrieħa u li ma għandhomx evidenza ta' nekrozi fit-tessut periferiku (mard arterjali periferiku fl-istadju Fontaine II) għadu pożittiv f'kundizzjonijiet normali ta' użu, soġġett għal restrizzjonijiet, twissija, bidliet fit-tagħrif dwar il-prodott u miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji miftiehma.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq**

### **Billi**

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE dwar prodotti mediċinali li fihom il-kilostażolu;
- Il-Kumitat analizza d-dejta kollha pprovduta mill-MAHs bil-miktub u fl-ispjegazzjoni orali u l-eżitu tal-laqgħa tal-grupp konsultattiv ta' esperti ad-hoc;
- Il-Kumitat analizza d-dejta kollha dwar ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina u d-dejta tal-provi kliniċi assoċjati mal-kilostażolu; b'mod partikolari l-avvenimenti kardjovaskulari u r-reazzjonijiet tal-fsad. Għad li d-dejta tal-provi kliniċi ma kkonfermx tħassib dwar is-sigurtà li dahal mir-rapportar spontanju tal-ADR, is-CHMP ikkonkluda li r-riskju ta' fsad u xi avvenimenti kardjovaskulari inklużi takiarritmiji ma jstax jiġi eskluż f'pazjenti f'riskju. Is-CHMP ikkonkluda wkoll li r-riskju ta' fsad kien oġġett f'pazjenti kkurati b'żewġ mediċini kontra l-pjastrini jew antikoagulant addizzjonali jew iktar f'daqqa. Wara li qies il-metabolizmu tal-kilostażolu, il-Kumitat huwa tal-fehma li hemm potenzjal għal interazzjonijiet li jistgħu jżidu r-riskji assoċjati mal-kilostażolu.
- Fid-dawl tat-tħassib dwar is-sigurtà msemmi hawn fuq, il-Kumitat qabel fuq għadd ta' miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji, inklużi bidliet fit-tagħrif dwar il-prodott biex jissahha it-test tal-PI biex jonqos ir-riskju ta' avvenimenti emorraġiċi, avvenimenti kardjaċi u interazzjonijiet potenzjali bejn il-mediċini (kontraindikazzjoni f'pazjenti f'riskju, rakkomandazzjoni ta' aġġustament tad-doża, tishih tat-twissija biex tiġi żgurata l-adekwatezza tal-kura bil-kilostażolu). Is-CHMP qabel ukoll fuq l-introduzzjoni ta' miżuri biex jiġi żgurat li l-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa jkunu mgħarrfa bil-kundizzjonijiet tal-użu tal-prodott. Finalment, il-Kumitat qabel li jsiru studji ta' użu tal-mediċini sabiex jiddeskrivu l-karatteristiċi ta' dawk li jkunu għadhom kif bdew jużaw cilostazol u d-durata tal-użu ta' cilostazol u x-xejriet ta' twaqqif, u b'hekk li tiġi evalwata l-effikaċja tal-miżuri implimentati ta' minimizzazzjoni tar-riskji;
- Il-Kumitat iqis li l-benefiċċju ta' cilostazol huwa modest iżda ntweri li hemm żieda statistikament importanti fid-distanza ta' mixi meta mqabbel mal-placebo f'pazjenti bi klawdikazzjoni intermittenti;
- Il-Kumitat huwa tal-fehma li ċerti pazjenti jistgħu jibbenefikaw mill-kura bil-kilostażolu sa ċertu punt klinikament relevanti; madankollu, fir-rigward tat-tħassib eżistenti dwar is-sigurtà, il-Kumitat qies li huwa xieraq li jiġi limitat l-użu għal dawk li ma kellhomx rispons għall-kura permezz ta' bidla fl-istil ta' ħajja u li jiġi rakkomandat sabiex l-użu jitkompla biss f'dawk li wrew rispons sinifikanti fi żmien l-ewwel 3 xhur;
- Konsegwentement, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' prodotti mediċinali li fihom il-kilostażolu huwa pożittiv f'kundizzjonijiet normali ta' użu biss għal użu sekondarju, f'pazjenti li l-modifika fl-istil tal-ħajja u interventi xierqa oħrajn ma rnexxilhomx iwasslu għal titjib fis-sintomi tagħhom ta' klawdikazzjoni intermittenti, u soġġett għall-miżuri li sar qbil fuqhom dwar il-minimizzazzjoni tar-riskji, inklużi bidliet fit-tagħrif dwar il-prodott.

Għaldaqstant, is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodotti mediċinali li fihom il-kilostażolu msemmija fl-Anness I, b'konformità mal-emendi fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-Tikkettar u l-Fuljett ta' Tagħrif stabbiliti fl-Anness III u soġġett għall-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV.