

Bijlage II

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de
bewoordingen van de vergunningen voor het in de handel brengen**

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die cilostazol bevatten (zie bijlage I)

Cilostazol is een dihydro-quinolinonederivaat dat behoort tot de farmacotherapeutische categorie van antitrombotische middelen, bloedplaatjesaggregatieremmers uitgezonderd heparine. Cilostazol is een dihydro-quinolinonederivaat dat fosfodi-esterase van cyclisch adenosine-monofosfaat (cAMP) remt, waardoor de afbraak van cAMP wordt onderdrukt en het cAMP-gehalte in bloedplaatjes en bloedvaten stijgt. Hierdoor wordt de activering en aggregatie van bloedplaatjes geremd en wordt de vrijgifte van protrombotische inflammatoire en vasoactieve stoffen voorkomen. Het vasodilerende effect van cilostazol kan tevens worden gemedieerd door een stijging van cAMP. Het remt ook de proliferatie van vasculaire gladde spiercellen en zorgt voor een daling van de triglyceridenwaarden en een verhoging van de HDL-cholesterol.

De in Europa goedgekeurde therapeutische indicatie voor geneesmiddelen die cilostazol bevatten, is de toename van de maximale loopafstand zonder pijn bij patiënten met claudicatio intermittens (CI), die geen restpijn hebben en bij wie geen perifere weefselnecrose (perifere arteriële ziekte (PAD) Fontaine stadium II) is aangetoond.

Deze verwijzing krachtens artikel 31 werd in gang gezet door Spanje na een beoordeling van veiligheidsrapporten in verband met cilostazol die tijdens de eerste achttien maanden na het in de handel brengen in Spanje werden ontvangen (cilostazol werd in 2008 in Spanje goedgekeurd). De bezorgdheid van de Spaanse nationale bevoegde autoriteit had voornamelijk betrekking op ontvangen meldingen van cardiovasculaire reacties (waaronder fatale gevallen van MI, angina pectoris en aritmieën) en bloedingsreacties alsook geneesmiddelinteracties. Tijdens een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing in één regio in Spanje bleek dat patiënten die cilostazol toegediend kregen, ouder waren en gelijktijdig meer andere geneesmiddelen gebruikten dan de patiënten in de klinische proeven. Spanje verwees cilostazol derhalve naar het CHMP/EMA met het verzoek om krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die cilostazol bevatten, moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van cilostazol is beoordeeld in 14 klinische proeven waaraan meer dan 4 000 patiënten met claudicatio intermittens (CI) deelnamen. Het betrof onder andere acht dubbelblinde gecontroleerde fase III-proeven, waarbij in twee gevallen de werkzaamheid van cilostazol gedurende 24 weken werd vergeleken met een werkzaam vergelijkingsmiddel (pentoxifylline) en placebo. Daarnaast werd ook een dubbelblind placebogecontroleerd fase IV-werkzaamheidsonderzoek (PACE-onderzoek) uitgevoerd met pentoxifylline als werkzaam vergelijkingsmiddel. In totaal werden 3 122 patiënten gerandomiseerd die ten minste één dosis van het te onderzoeken geneesmiddel toegediend kregen in de negen werkzaamheidsproeven. Het primaire eindpunt in de negen werkzaamheidsproeven (aangeduid als tussentijdse proeven) was de maximale loopafstand (absolute claudicatio-afstand – ACD), gemeten door middel van een inspanningselektrocardiografie op de loopband. De secundaire werkzaamheidseindpunten waren onder andere de loopafstand zonder pijn (initiële claudicatio-afstand – ICD), gemeten door middel van een inspanningselektrocardiografie op de loopband, en beoordelingen van de kwaliteit van leven.

De vooraf in de protocollen gespecificeerde primaire analyse wees op een statistisch significant langere loopafstand bij patiënten die tweemaal daags 100 mg cilostazol toegediend kregen ten opzichte van placebo. Puntchattingen in alle negen proeven duiden op een voordeel van 100 mg cilostazol tweemaal daags ten opzichte van placebo en de analyse wees bij zes van de negen proeven op de statistische superioriteit van cilostazol ten opzichte van placebo.

Een samengevoegde meta-analyse van deze proeven op basis van de verhouding van het meetkundig gemiddelde voor LOG (ACD bij laatste bezoek/ACD bij aanvang van de behandeling) voor cilostazol ten opzichte van placebo wees op een behandelingseffect van 1,15 (95% CI: 1,11 – 1,19) voor ACD.

In alle werkzaamheidsproeven was bij gebruik van cilostazol sprake van een grotere procentuele toename van de ACD dan bij placebo en deze toename was statistisch significant in zes van de negen proeven. De toename varieerde van +28% tot +100% voor cilostazol en van -10% tot +42% voor placebo in de afzonderlijke proeven. De toename van de loopafstand ten opzichte van de uitgangssituatie was 35% groter bij behandeling met cilostazol dan bij placebo. De resultaten voor de secundaire werkzaamheidseindpunten kwamen overeen met die voor de ACD.

Het effect van cilostazol op de absolute loopafstand op de loopband, uitgedrukt als absolute toename ten opzichte van de loopafstand bij de uitgangssituatie, varieerde van +23 m tot +109 m, ten opzichte van -2 m tot +65 m voor placebo. Uit de meta-analyse van het gewogen gemiddelde verschil (WMD) bij alle negen proeven bleek ook dat de werkzaamheid van cilostazol consistent was. Het WMD wijst op een geschatte gemiddelde toename van de loopafstand ten opzichte van de uitgangssituatie van 87,4 m voor 100 mg cilostazol tweemaal daags en 43,7 m voor placebo ($p < 0,0001$) met een gemiddelde loopafstand bij de uitgangssituatie van ongeveer 133 m (toename van 66% bij gebruik van cilostazol). Het CHMP merkte op dat de toename van de loopafstand op een ondergrond zonder helling waarschijnlijk groter zal zijn dan de toename die werd gemeten op de loopband – met een ingestelde hellingshoek.

Er werd bij de beoordeling ook gekeken naar de gegevens met betrekking tot de beoordelingen van de kwaliteit van leven en responderanalyses aangezien deze gegevens enig inzicht bieden in de klinische relevantie van het effect van de behandeling, waarbij een en ander wordt gecompliceerd door het feit dat patiënten afhankelijk van de ernst van hun symptomen van claudicatio intermittens (CI) waarschijnlijk in verschillende mate voordeel hebben van de behandeling. De samengevoegde meta-analyses van door de patiënten gerapporteerde uitkomsten van de Short Form Health Survey (SF-36) en de Walking Impairment Questionnaire (WIQ) wezen op significante effecten van cilostazol ten opzichte van placebo op het fysiek functioneren en de score voor de fysieke component van SF-36, alsook op een significante verbetering van de WIQ-scores voor snelheid en afstand. Bij de patiënten die met cilostazol werden behandeld en die het onderzoek voltooiden, was het percentage dat werd geclassificeerd als 'responders' hoger dan bij de patiënten die met placebo werden behandeld (39,6% ten opzichte van 26,3%), waarbij met 'responders' de patiënten worden bedoeld bij wie de loopafstand 50% of meer was toegenomen ten opzichte van de uitgangssituatie.

Het CHMP was derhalve van oordeel dat cilostazol een statistisch significant maar bescheiden effect heeft op de loopafstand bij patiënten met CI en dat bij sommige patiënten mogelijk een klinisch relevant voordeel optreedt.

Klinische veiligheid

Bij deze beoordeling werd gebruikgemaakt van de beschikbare veiligheidsgegevens voor cilostazol afkomstig van de werkzaamheidsproeven (tussentijdse proeven), het CASTLE-onderzoek naar de veiligheid op lange termijn en onderzoeken naar de preventie van beroerten alsook case-reports afkomstig van spontane bronnen en niet-interventionele onderzoeken.

Er werden op basis van de klinische proeven geen ernstige veiligheidsrisico's vastgesteld. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn, diarree, abnormale stoelgang, duizeligheid, hartkloppingen en tachycardie, die al worden vermeld in de productinformatie. Er werden in klinische proeven, waaronder het CASTLE-onderzoek, geen signalen waargenomen die wijzen op verhoogde mortaliteit.

Het primaire doel van het CASTLE-onderzoek was een beoordeling van het langetermijneffect van cilostazol op de mortaliteit door alle oorzaken. Bij het CASTLE-onderzoek waren patiënten betrokken die maximaal drie jaar werden behandeld. Het onderzoek werd voortijdig beëindigd doordat het percentage complicaties lager was dan verwacht en het afvalpercentage hoger dan verwacht. De risicoratio voor mortaliteit (cilostazol ten opzichte van placebo) was 0,94, 95% CI [0,63-1,39].

De resultaten van klinische proeven wezen niet op signalen van ernstige hartritmestoornissen, maar er waren meldingen van een klein aantal ernstige voorvallen (ventrikeltachycardie, verlengde QT op elektrocardiogram (waaronder torsade de pointes)) afkomstig van spontane bronnen/niet-interventionele onderzoeken, en enkele hiervan leken overeen te komen met het chronotrope effect van cilostazol. Het CHMP was van oordeel dat op basis van deze meldingen moeilijk kon worden vastgesteld of er sprake was van causaliteit, vooral gezien de mate van verstoring in verband met de door deze patiënten gebruikte achtergrondmedicatie. Er werd echter opgemerkt dat de werking van cilostazol als remmer van het enzym fosfodi-esterase (PDE-3) een potentieel veiligheidsrisico meebrengt in verband met hartritmestoornissen als mogelijk gevolg van de verhoogde hartslag in rust (er is aangetoond dat cilostazol leidt tot een verhoging van de hartslag met ~5.1 en ~7.4 slagen per minuut bij de goedgekeurde doses). Hartkloppingen en tachycardie waren goed gedocumenteerd in klinische proeven. Met het oog hierop was het CHMP van oordeel dat cilostazol moet worden gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige

tachyritmie en dat aanvullende waarschuwingen in de productinformatie moeten worden opgenomen.

Andere bijwerkingen van belang zoals myocardiale ischemie, (myocardinfarct, angina pectoris, kransslagaderziekte), decompensatio cordis en hypotensie werden ook waargenomen tijdens de tussentijdse klinische werkzaamheidsproeven, met een hogere incidentie in de cilostazolgroep ten opzichte van placebo. Deze onevenwichtigheden betroffen echter een klein aantal voorvallen. Er werd geconstateerd dat in het CASTLE-onderzoek sprake was van een kleine overmaat aan hartfalen (2,9% bij cilostazol tegenover 2,4% bij placebo) en hypotensie (0,7% bij cilostazol tegenover 0,1% bij placebo). Het CHMP was derhalve van oordeel dat cilostazol moet worden gecontra-indiceerd bij patiënten met instabiele angina pectoris, myocardinfarct in de afgelopen zes maanden of een coronaire interventie in de afgelopen zes maanden, en dat aanvullende waarschuwingen in de productinformatie moeten worden opgenomen.

De bloedplaatjesaggregatieremmende werking van cilostazol is ook een reden voor zorg omtrent hemorragische voorvallen. In het CASTLE-onderzoek werd een lager percentage hemorragische voorvallen waargenomen in de cilostazol-arm dan in de placebo-arm, en het gelijktijdig gebruik van aspirine leidde niet tot een hogere frequentie bloedingen in de subgroep die met cilostazol werd behandeld. Het gelijktijdig gebruik van aspirine en clopidogrel leidde echter wel tot een groter risico op bloedingen in de cilostazolgroep ten opzichte van de patiënten die placebo toegediend kregen. Met het oog hierop was het CHMP van oordeel dat patiënten die gelijktijdig worden behandeld met twee of meer aanvullende bloedplaatjesaggregatieremmende middelen of anticoagulantia (bijv. aspirine (acetylsalicylzuur), clopidogrel, heparine, warfarine, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban of apixaban), niet mogen worden behandeld met middelen die cilostazol bevatten.

Cilostazol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2C19 en heeft twee belangrijke actieve metabolieten, OPC-13015 (dehydrocilostazol, 3-7 keer zo krachtig als cilostazol) en OPC-13213 (trans-hydroxy-cilostazol, 2-5 keer minder krachtig dan cilostazol). Gezien de verhoging van de blootstelling aan cilostazol als gevolg van gelijktijdig gebruik van CYP3A4- en CYP2C19-remmers (zoals erytromycine, ketoconazol en omeprazol) was het CHMP van oordeel dat er een grote kans bestaat op interacties met andere geneesmiddelen waardoor de risico's in verband met cilostazol mogelijk worden vergroot, en was het derhalve van oordeel dat de formulering in de SPC in rubriek 4.5 dient te worden aangescherpt. Het CHMP adviseerde ook een verlaging van de dosis tot 50 mg cilostazol tweemaal daags tijdens gelijktijdig gebruik met dergelijke geneesmiddelen. Deze verlaagde dosis is gebleken klinisch werkzaam te zijn in klinische proeven bij patiënten die CYP3A4- of CYP2C19-remmers gebruiken.

Algehele conclusie

Cilostazol wordt in verband gebracht met een bescheiden maar statistisch significante toename van de loopafstand ten opzichte van placebo bij patiënten met CI en dit bleek ook uit metingen van de kwaliteit van leven. In termen van veiligheid bleek uit klinische onderzoeksgegevens dat de meest gemelde bijwerkingen hoofdpijn, diarree, duizeligheid, hartkloppingen, perifeer oedeem en tachycardie waren; deze bijwerkingen werden vermeld in de productinformatie. De farmacologische effecten van cilostazol duiden er echter op dat bij sommige patiënten ernstiger vormen van hartritmestoornissen kunnen optreden. Daarnaast wordt verwacht dat cilostazol het risico op bloedingen vergroot, gezien de bloedplaatjesaggregatieremmende werking ervan. De causaliteit en omvang van dit risico zijn echter moeilijk te kwantificeren gezien het ontbreken van een duidelijk signaal in klinische proeven en gezien de mate van verstoring in verband met de gelijktijdig door deze patiënten gebruikte achtergrondmedicatie. De bezorgdheid in verband met interacties met andere geneesmiddelen (in het bijzonder CYP3A4- en CYP2C19-remmers) en de kans op een verhoogd risico op bijwerkingen kwam aan de orde in de aanbeveling voor een verlaging van de dosis tot 50 mg tweemaal daags bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die deze enzymen remmen.

Gezien de bescheiden voordelen van cilostazol en de bestaande veiligheidsrisico's is het CHMP van mening dat het gebruik van cilostazol moet worden beperkt tot patiënten die het meeste voordeel van de behandeling zouden hebben, namelijk patiënten bij wie verandering van leefgewoonten (stoppen met roken en programma's voor lichaamsbeweging) en andere passende maatregelen onvoldoende voordeel bieden. De geschiktheid van de behandeling met cilostazol moet zorgvuldig worden afgewogen, naast andere behandelingsmogelijkheden zoals revascularisatie.

Op verzoek van het CHMP vond in februari 2013 een bijeenkomst van de ad-hocadviesgroep van deskundigen plaats. De deskundigen werd eerst gevraagd de huidige standaardaanpak van de klinische behandeling van perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD), de kenmerken van de patiënten die met cilostazol worden behandeld en de klinische relevantie van de voordelen van

cilostazol te bespreken. De deskundigen waren van mening dat cilostazol bij patiënten met beperkende claudicatio intermittens voor wie een programma voor lichaamsbeweging een probleem is, een gunstig effect heeft doordat het dergelijke patiënten over “de eerste hindernis” heen kan helpen, waardoor ze vervolgens in staat zijn door middel van lichaamsbeweging hun loopafstand te verbeteren. De deskundigen erkenden dat het voordeel van geneesmiddelen die cilostazol bevatten klein maar klinisch significant was en groot genoeg om de zelfstandigheid van sommige patiënten te herstellen en hen op gang te helpen met een revalidatieprogramma. Alle betrokkenen waren het erover eens dat de reactie van de patiënt op de behandeling na drie maanden dient te worden beoordeeld en dat de behandeling alleen dient te worden voortgezet bij een gunstige reactie. De deskundigen erkenden dat bij sommige patiënten kleine bijwerkingen vaak werden waargenomen, maar geen van de deskundigen registreerde belangrijke bijwerkingen. De groep van deskundigen wees op de spontane meldingen van bloedingen wanneer cilostazol werd gebuikt in combinatie met één of twee bloedplaatjesaggregatieremmers, maar ze werden gerustgesteld door het ontbreken van bewijs in de gepubliceerde placebogecontroleerde onderzoeken. Ze erkenden echter dat drievoudige behandeling (cilostazol en twee bloedplaatjesaggregatieremmers) een risico op bloedingen meebrengt en dat drievoudige behandeling moet worden vermeden. De deskundigen waren het ermee eens dat het CASTLE-onderzoek enige beperkingen kende (waaronder vroegtijdige beëindiging en een hoog afvalpercentage, het onderzoek is restrictief bij bepaalde patiëntengroepen, uitsluiting van patiënten met een hoog risico en een zesmaandelijks onderzoek van de patiënten door hun arts) maar dat enkele daarvan te verwachten waren bij een dergelijk langlopend fase IV-onderzoek. Er werd erkend dat er minder bijwerkingen waren gemeld dan verwacht. De deskundigen waren van oordeel dat de bij het onderzoek betrokken patiënten een redelijke afspiegeling van het dagelijks leven vormden en dat moeilijk kon worden beweerd dat het onderzoek niet geruststellend was, en waren het ermee eens dat cilostazol een consistente trend vertoonde waaruit blijkt dat het op alle belangrijke cardiovasculaire eindpunten even veilig is als placebo. Hoewel het een post-hocanalyse betrof, werd het bewijs dat de huidige aanvaarde ernstige cardiale voorvallen (MACE) bij onderzoeken van nieuwe geneesmiddelen (cardiovasculaire dood, niet-fataal hartinfarct en beroerte) statistisch significant lager waren in de behandelgroep, gezien als zeer geruststellend wat betreft cardiovasculaire veiligheid. De groep van deskundigen was van oordeel dat het in de praktijk mogelijk was om patiënten met een hoog cardiovasculaire risico uit te sluiten en dat hierdoor ook het risico op interactie met bloedplaatjesaggregatieremmers werd verkleind (aangezien de meeste patiënten in deze groepen een tweevoudige behandeling met aggregatieremmers zouden krijgen). Het voorstel van de vergunninghouders om bij sommige patiëntsubgroepen een verlaging van de dosis tot 50 mg tweemaal daags te adviseren, werd door de groep van deskundigen toegejuicht. Over het geheel genomen was de deskundigengroep van mening dat voor een kleine groep patiënten met een laag risico op cardiovasculaire comorbiditeiten, met beperkende claudicatio intermittens voor wie initiële revalidatie door middel van lichaamsbeweging een probleem is, of die ongeschikt zijn voor revascularisatie, dit geneesmiddel zinvol kan zijn.

Gezien alle beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van cilostazol alsook de conclusies van de bijeenkomst van de ad-hocgroep van deskundigen stemde het CHMP in met een aantal maatregelen waaronder de beperking van de indicatie tot “tweedelijsgebruik, bij patiënten bij wie een verandering van leefgewoonten (waaronder stoppen met roken en programma's voor lichaamsbeweging [onder toezicht]) en andere passende maatregelen niet hebben geleid tot voldoende vermindering van de symptomen van claudicatio intermittens”, en de invoering van drie nieuwe contra-indicaties voor patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige tachyarritmie, patiënten die gelijktijdig worden behandeld met twee of meer bloedplaatjesaggregatieremmende middelen/anticoagulantia en patiënten met instabiele angina pectoris, myocardiinfarct in de afgelopen zes maanden of een coronaire interventie in de afgelopen zes maanden.

Er wordt nu geadviseerd het succes van de behandeling intensiever te meten, na drie maanden in plaats van zes maanden, met het oog op beëindiging van de behandeling met cilostazol wanneer het effect van de behandeling onvoldoende wordt geacht. Ook mag cilostazol alleen worden geïnitieerd door artsen met ervaring in de behandeling van claudicatio intermittens nadat de geschiktheid van de behandeling met cilostazol naast andere behandelingsmogelijkheden zoals revascularisatie zorgvuldig is afgewogen.

Om het risico van interactie met het metabolisme van andere geneesmiddelen tot een minimum te beperken, zijn er waarschuwingen in de SPC opgenomen en wordt nu geadviseerd de dosis te verlagen tot 50 mg tweemaal daags bij patiënten die geneesmiddelen toegediend krijgen die CYP3A4 of 2C19 remmen.

De maatregelen op het gebied van geneesmiddelenbewaking dienen te worden uitgebreid door indiening van zesmaandelijkse PSUR's, waaronder veiligheidsrapporten gericht op cardiovasculaire bijwerkingen, hemorragische bijwerkingen en off-labelgebruik.

Om ervoor te zorgen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de hoogte zijn van de juiste indicatie voor gebruik van het geneesmiddel heeft de vergunninghouder de volgende maatregelen getroffen: proactieve communicatie met artsen via de website Otsuka Europe, bijscholing van de medische informatieteams en verkoopteams in de landen waar cilostazol in de handel wordt gebracht. Het CHMP was er voorstander van om snel een informatieve brief ('Dear Healthcare Professional Communication', DHPC) te verspreiden met informatie over de uitkomst van de huidige beoordeling.

Om de effectiviteit van de bovengenoemde maatregelen te meten stemde het CHMP in met twee onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing. Het eerste van deze onderzoeken is bedoeld om uitgangsgegevens te verkrijgen zodat de kenmerken van nieuwe cilostazolgebruikers en de duur van het gebruik van cilostazol en patronen met betrekking tot stopzetting van de behandeling kunnen worden beschreven. Het onderzoek is ook bedoeld om het off-labelgebruik te kwantificeren, doseringspatronen te beschrijven en de medische specialiteiten van artsen die cilostazol voorschrijven vast te stellen. Het tweede onderzoek heeft als doel de effectiviteit van de voorgestelde wijzigingen in de SPC, educatieve initiatieven en andere ten uitvoer gelegde risicobeperkende maatregelen in termen van vermindering van het off-labelgebruik en inachtneming van de SPC door voorschrijvende artsen te beoordelen ten opzichte van de uitgangsgegevens. Het CHMP stemde in met het protocol van de onderzoeken.

De vergunninghouder stemde ermee in een mechanistisch onderzoek uit te voeren om verder inzicht te verkrijgen in het effect van cilostazol in combinatie met aspirine of clopidogrel op de bloedplaatjesaggregatie en de gevolgen ervan voor de bloedingstijd. Sterk verlengde bloedingstijden tijdens de behandeling met cilostazol die vallen buiten een vooraf gedefinieerd bereik zoals dat in het protocol dient te worden beschreven, zullen worden beoordeeld en er zullen passende risicobeperkende maatregelen worden voorgesteld wanneer het definitieve onderzoeksrapport beschikbaar is.

Baten-risicoverhouding

Het CHMP concludeerde dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die cilostazol bevatten en die worden gebruikt voor het verbeteren van de maximale loopafstand en de maximale loopafstand zonder pijn bij patiënten met claudicatio intermittens (CI) die geen restpijn hebben en bij wie geen perifere weefselnecrose (perifere arteriële ziekte Fontaine stadium II) is aangetoond, onder normale gebruiksomstandigheden positief blijft, onder voorbehoud van afgesproken beperkingen, waarschuwingen, wijzigingen in de productinformatie en risicobeperkende maatregelen.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunning

Overwegende dat

- het CHMP de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die cilostazol bevatten, heeft beoordeeld;
- het CHMP alle door de vergunninghouders schriftelijk en in de mondelinge toelichting verstrekte gegevens en de uitkomst van de bijeenkomst van de ad-hocadviesgroep van deskundigen heeft beoordeeld;
- het CHMP alle gegevens over bijwerkingen en gegevens van klinische proeven in verband met cilostazol, met name de cardiovasculaire voorvallen en bloedingsreacties, heeft beoordeeld; het CHMP concludeerde dat het risico op bloedingen en enkele cardiovasculaire voorvallen waaronder tachyarritmieën bij risicopatiënten niet kan worden uitgesloten, hoewel gegevens van klinische proeven de aanwezigheid van veiligheidsrisico's op basis van spontane meldingen van bijwerkingen niet bevestigden; het CHMP ook concludeerde dat het risico op bloedingen hoger was bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met twee of meer aanvullende bloedplaatjesaggregatieremmende middelen of anticoagulantia; het CHMP van mening is dat, gezien het metabolisme van cilostazol, een kans bestaat op interacties waardoor de risico's in verband met cilostazol mogelijk worden vergroot;
- het CHMP, gezien de bovenstaande veiligheidsrisico's, instemde met een aantal risicobeperkende maatregelen, waaronder wijzigingen van de productinformatie om de formulering van de productinformatie aan te scherpen teneinde het risico op hemorragische voorvallen, cardiale voorvallen en mogelijke interacties tussen geneesmiddelen te verkleinen (contra-indicatie bij risicopatiënten, advies voor dosisaanpassing, aanscherping van de waarschuwing om de geschiktheid van de behandeling met cilostazol te garanderen); het CHMP

ook instemde met de uitvoering van maatregelen om ervoor te zorgen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de hoogte zijn van de gebruiksomstandigheden van het geneesmiddel; het CHMP tot slot instemde met onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing met als doel de kenmerken van nieuwe gebruikers van cilostazol en de duur van het gebruik van cilostazol en patronen met betrekking tot stopzetting van de behandeling te beschrijven en zo de werkzaamheid van de ten uitvoer gelegde risicobeperkende maatregelen te beoordelen;

- het CHMP van oordeel is dat het voordeel van cilostazol bescheiden is maar dat een statistisch significante toename van de loopafstand ten opzichte van placebo is aangetoond bij patiënten met claudicatio intermittens;
- het CHMP van oordeel is dat sommige patiënten mogelijk een klinisch relevant voordeel zullen hebben van behandeling met cilostazol; het CHMP het, gezien de bestaande veiligheidsrisico's, echter passend achtte om het gebruik te beperken tot patiënten die niet reageerden op een verandering van leefgewoonten, en te adviseren de behandeling alleen voort te zetten bij patiënten bij wie tijdens de eerste drie maanden een betekenisvolle respons optrad;
- het CHMP dientengevolge concludeerde dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die cilostazol bevatten onder normale gebruiksomstandigheden alleen positief is voor tweedelijsgebruik bij patiënten bij wie een verandering van leefgewoonten en andere passende maatregelen niet hebben geleid tot voldoende vermindering van de symptomen van claudicatio intermittens, met inachtneming van de overeengekomen risicobeperkende maatregelen, waaronder veranderingen in de productinformatie,

heeft het CHMP geadviseerd de voorwaarden van de handelsvergunningen voor de in bijlage I vermelde geneesmiddelen die cilostazol bevatten te wijzigen, overeenkomstig de in bijlage III uiteengezette wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter en onder de in bijlage IV uiteengezette voorwaarden.