

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo cilostazol (ver Anexo I)

O cilostazol é um derivado da dihidroquinolinona que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos agentes antitrombóticos, inibidores da agregação plaquetária, excluindo heparina. O cilostazol é um derivado da dihidroquinolinona que inibe a fosfodiesterase da adenosina monofosfato cíclico (cAMP), suprimindo a degradação da cAMP e, por conseguinte, aumentando os níveis de cAMP nas plaquetas e nos vasos sanguíneos. Esse aumento provoca uma inibição da ativação e agregação plaquetárias e previne a libertação de substâncias inflamatórias e vasoativas pró-trombóticas. Os efeitos vasodilatadores do cilostazol são também possivelmente mediados por um aumento da cAMP. *Inibe igualmente a proliferação das células dos músculos lisos vasculares*, diminui o nível de triglicéridos e aumenta o nível de colesterol HDL.

A indicação terapêutica que foi aprovada para os medicamentos com cilostazol na Europa é a melhoria da distância máxima de caminhada e da distância máxima de caminhada sem dores em doentes com claudicação intermitente (CI), que não apresentam dor em repouso nem evidência de necrose dos tecidos periféricos (doença arterial periférica (DAP), estágio II de Fontaine).

A presente consulta nos termos do artigo 31.º foi iniciada por Espanha na sequência da uma revisão das notificações de segurança recebidas relativamente ao cilostazol no decurso dos primeiros 18 meses de comercialização em Espanha (o cilostazol foi autorizado em Espanha em 2008). As principais preocupações da autoridade espanhola centravam-se em notificações recebidas relativas a reações cardiovasculares (incluindo casos fatais de enfarte do miocárdio (EM), angina de peito e arritmias) e reações hemorrágicas, bem como interações medicamentosas. Um estudo de utilização do medicamento realizado numa região de Espanha revelou que os doentes que recebiam o cilostazol eram mais velhos e usavam mais medicação concomitante do que os que participaram nos ensaios clínicos. Por conseguinte, Espanha remeteu o cilostazol para o CHMP/EMA, solicitando o seu parecer nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, sobre a questão de saber se as autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo cilostazol deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

Eficácia clínica

A eficácia do cilostazol foi avaliada em 14 ensaios clínicos que incluíram mais de 4000 doentes com claudicação intermitente (CI). Entre esses ensaios, oito foram de fase III, controlados e em dupla ocultação, dois dos quais compararam a eficácia do cilostazol com um comparador ativo (pentoxifilina) e um placebo ao longo de 24 semanas. Além disso, foi realizado um estudo de eficácia de fase IV, em dupla ocultação e controlado por placebo (estudo PACE), também com a pentoxifilina como comparador ativo. No total, 3122 doentes foram distribuídos aleatoriamente e receberam pelo menos uma dose de medicamento experimental nos 9 ensaios de eficácia. O parâmetro de avaliação final primário nos nove ensaios de eficácia (os chamados ensaios a médio prazo) foi a distância máxima de caminhada (distância de claudicação absoluta – DCA), medida através de testes em passadeira rolante. Os parâmetros de avaliação final secundários de eficácia incluíram a distância de caminhada sem dor (distância de claudicação inicial – DCI), medida através de exercício na passadeira rolante bem como avaliações da qualidade de vida.

A análise primária, pré-especificada nos protocolos, demonstrou a existência de uma distância de caminhada mais longa, estatisticamente significativa, nos doentes que receberam cilostazol 100 mg bid em comparação com um placebo. As estimativas pontuais na totalidade dos nove ensaios favoreceram o cilostazol 100 mg bid relativamente ao placebo e a análise demonstrou a superioridade estatística do cilostazol em comparação com o placebo em seis dos nove ensaios.

Uma meta-análise agregada destes ensaios em que foi utilizada a relação de médias geométricas para LOG (DCA na última consulta/DCA no nível inicial), relativamente a cilostazol versus placebo, demonstrou um efeito de tratamento de 1,15 (IC de 95%: 1,11 – 1,19) no que respeita à DCA.

Em todos os ensaios de eficácia, em comparação com o placebo, o cilostazol resultou numa melhoria percentual mais elevada a nível da DCA, a qual foi estatisticamente significativa em 6 dos 9 ensaios. O intervalo de melhoria situou-se entre +28% e +100% com cilostazol, e entre -10% e +42% com placebo, nos ensaios individuais. O aumento da distância de caminhada foi 35% mais elevado com o cilostazol do que com o placebo, quando comparada com a distância de caminhada no início do estudo. Os resultados relativos aos parâmetros de avaliação final secundários de eficácia foram consistentes com os resultados a nível da DCA.

O efeito do cilostazol nas distâncias de absolutas caminhada na passadeira rolante, expressas como um aumento absoluto em relação à distância de caminhada no início do estudo, variou entre +23 m e +109 m, em comparação com -2 m a +65 m no caso do placebo. A meta-análise da

diferença média ponderada (DMP) nos nove ensaios demonstrou também uma eficácia consistente do cilostazol em todos os ensaios. A DMP calcula uma melhoria média da distância de caminhada desde o início do estudo, de 87,4 m para cilostazol 100 mg bid e 43,7 m para placebo ($p < 0,0001$), com uma distância média de caminhada no início do estudo de cerca de 133 m (melhoria de 66% com cilostazol). O CHMP constatou que o aumento da distância de caminhada em piso plano seria provavelmente maior do que o aumento medido na passarela rolante – que está colocada numa inclinação.

Os dados relacionados com as avaliações de qualidade de vida e com as análises dos respondedores foram tidos em conta no âmbito da avaliação, na medida em que estes dados fornecem algumas informações relativas à questão da relevância clínica do efeito do tratamento, que se torna complicada pelo facto de ser provável que os doentes apresentem diferentes níveis de benefícios, consoante a gravidade dos seus sintomas de claudicação intermitente (CI). As meta-análises agregadas dos resultados apresentados pelos doentes com base no inquérito de saúde em versão curta (SF-36 – *short-form health survey*) e no questionário sobre incapacidade para caminhar (WIQ – *Walking Impairment Questionnaire*) demonstraram efeitos significativos do cilostazol, em comparação com o placebo, a nível da pontuação relativa ao funcionamento físico e ao componente físico do SF-36, bem como melhorias significativas nas classificações de velocidade e distância do WIQ. Uma maior proporção de «finalizadores» tratados com o cilostazol foram classificados como «respondedores», em comparação com os doentes que receberam o placebo (39,6% versus 26,3%). Consideram-se «respondedores» os doentes cuja distância de caminhada melhorou 50% ou mais relativamente ao valor que apresentavam no início do estudo.

Por conseguinte, o CHMP considerou que o cilostazol tem um efeito estatisticamente significativo, embora modesto, a nível da distância de caminhada, em doentes com CI, e que alguns doentes poderão beneficiar num grau clinicamente relevante.

Segurança clínica

Nesta revisão, foram tidos em conta os dados de segurança relativos ao cilostazol derivados dos ensaios de eficácia (ensaios a médio prazo), do ensaio de segurança a longo prazo CASTLE e dos estudos de prevenção do AVC, bem como as notificações de casos a partir de fontes espontâneas e de estudos não interventivos.

Não foram identificadas preocupações de segurança importantes a partir dos ensaios clínicos. Os acontecimentos adversos mais frequentes incluíram dor de cabeça, diarreia, fezes anormais, tonturas, palpitações e taquicardia, as quais já estão incluídas na informação do medicamento. Não se observou qualquer sinal de aumento da mortalidade nos ensaios clínicos, incluindo o estudo CASTLE.

O ensaio CASTLE teve por objetivo primário avaliar o efeito a longo prazo do cilostazol na mortalidade global. O estudo CASTLE incluiu doentes que tinham sido tratados por um período máximo de 3 anos. O estudo foi interrompido precocemente devido a uma taxa de acontecimentos mais baixa do que o esperado e a uma taxa de abandonos mais alta do que o esperado. O índice de causalidade relativo à mortalidade (cilostazol versus placebo) foi de 0,94, IC de 95% [0,63-1,39].

Os resultados dos ensaios clínicos não forneceram qualquer sinal de acontecimentos arritmicos cardíacos graves, mas foram recebidas notificações de um número reduzido de acontecimentos graves (taquicardia ventricular, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (incluindo *Torsade de Pointes*)) de fontes espontâneas/estudos não interventivos, sendo que alguns deles foram considerados compatíveis com os efeitos cronotrópicos do cilostazol. O CHMP considerou ser difícil avaliar a causalidade nestas notificações, sobretudo devido aos fatores de confundimento resultantes das patologias subjacentes nestes doentes. No entanto, constatou-se que a atividade do cilostazol como um inibidor da enzima fosfodiesterase (PDE-3) suscita uma preocupação potencial em matéria de segurança relativa às arritmias cardíacas que podem resultar do aumento da frequência cardíaca em repouso (demonstrou-se que o cilostazol aumenta a frequência cardíaca em ~5,1 e ~7,4 batimentos por minuto com as doses autorizadas). As palpitações e a taquicardia foram bem documentadas em ensaios clínicos. Tendo em conta este facto, o CHMP considerou que o uso do cilostazol deveria ser contraindicado em doentes com história de taquiarritmia grave e que deveriam ser introduzidas advertências adicionais na IM.

Outros acontecimentos adversos de interesse, como isquemia do miocárdio (enfarte do miocárdio, angina de peito, doença arterial coronária), insuficiência cardíaca congestiva e hipotensão, foram também identificados durante os ensaios clínicos de eficácia a médio prazo, com uma incidência mais elevada no grupo do cilostazol em comparação com placebo. No entanto, estes desequilíbrios envolveram números reduzidos de acontecimentos. Constatou-se que o número de casos de insuficiência cardíaca no estudo CASTLE era um pouco excessivo (cilostazol: 2,9% versus placebo:

2,4%) e hipotensão (cilostazol: 0,7% *versus* placebo: 0,1%). Por conseguinte, o CHMP considerou que o uso do cilostazol deveria ser contraindicado em doentes com angina de peito instável, enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses ou com uma intervenção coronária nos últimos 6 meses, e que deveria ser incluída uma advertência adicional na IM.

A atividade antiplaquetária do cilostazol resultou também numa preocupação de acontecimentos hemorrágicos. No ensaio CASTLE, observou-se uma taxa mais baixa de acontecimentos hemorrágicos no braço do cilostazol em comparação com o braço do placebo e o uso de aspirina concomitante não aumentou a frequência das hemorragias no subgrupo tratado com o cilostazol. No entanto, o tratamento concomitante com aspirina e clopidogrel aumentou o risco de hemorragia no grupo do cilostazol, em comparação com os doentes que receberam placebo. Tendo em conta este facto, o CHMP considerou que os doentes tratados concomitantemente com dois ou mais agentes antiplaquetários ou anticoagulantes adicionais (por exemplo, ácido acetilsalicílico (aspirina), clopidogrel, heparina, varfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) não deveriam ser tratados com medicamentos contendo cilostazol.

O cilostazol é essencialmente metabolizado por CYP3A4 e CYP2C19 e tem dois metabolitos ativos principais, OPC-13015 (deidrocilostazol, 3 a 7 vezes mais potente do que o cilostazol), e OPC-13213 (trans-hidroxi-cilostazol, 2 a 5 vezes menos potente do que o cilostazol). Tendo em conta o aumento da exposição ao cilostazol que resulta do uso concomitante de inibidores de CYP3A4 e CYP2C19 (como eritromicina, cetoconazol e omeprazol), o CHMP considerou que existe um potencial elevado para interações com outros medicamentos que poderão aumentar os riscos associados ao cilostazol. Por conseguinte, o Comité considerou que a redação do RCM na secção 4.5 deverá ser reforçada. O CHMP recomendou também uma redução da dose para 50 mg bid de cilostazol durante a utilização concomitante com tais medicamentos. Demonstrou-se que esta dose reduzida é clinicamente eficaz em ensaios clínicos em doentes que utilizam inibidores de CYP3A4 ou CYP2C19.

Conclusão geral

O cilostazol está associado a um aumento modesto mas estatisticamente significativo da distância de caminhada em comparação com placebo em doentes com CI, e este facto foi igualmente demonstrado através da utilização de medidas de qualidade de vida. Em termos de segurança, os dados dos ensaios clínicos mostraram que os acontecimentos adversos mais frequentes são dor de cabeça, diarreia, tonturas, palpitações, edema periférico e taquicardia, e estes acontecimentos adversos estavam incluídos na Informação do Medicamento. No entanto, os efeitos farmacológicos do cilostazol sugerem que poderá causar arritmias cardíacas mais graves em alguns doentes. Além disso, considerando a sua atividade antiplaquetária, é previsível que o cilostazol aumente o risco de hemorragia. No entanto, é difícil quantificar a causalidade e a magnitude deste risco, dada a ausência de um sinal claro nos ensaios clínicos e aos fatores de confundimento resultantes da medicação concomitante de base utilizada por estes doentes. As preocupações relacionadas com as interações com outros medicamentos (sobretudo inibidores de CYP3A4 e CYP2C19) e a possibilidade de um risco aumentado de efeitos adversos foram tidas em conta com a recomendação de uma redução da dose para 50 mg bid nos doentes a tomarem concomitantemente medicamentos que inibem estas enzimas.

Tendo em conta os benefícios modestos do cilostazol e as preocupações de segurança existentes, o Comité considera que a utilização do cilostazol deve ser restringida aos doentes que mais beneficiariam com o tratamento, ou seja, doentes nos quais as mudanças do estilo de vida (cessação tabágica e programas de exercício físico) e outras intervenções adequadas não proporcionaram um benefício suficiente. A adequação do tratamento com o cilostazol deve ser cuidadosamente avaliada, juntamente com outras opções terapêuticas, como a revascularização.

A pedido do CHMP, foi convocada uma reunião do grupo de aconselhamento de peritos *ad-hoc* em fevereiro de 2013. Em primeiro lugar, foi pedido aos peritos que analisassem a atual abordagem padrão ao tratamento clínico da doença arterial oclusiva periférica (DAOP), as características dos doentes tratados com cilostazol e a relevância clínica dos benefícios do cilostazol. Os peritos consideraram que o cilostazol tem um efeito benéfico nos doentes com claudicação intermitente limitadora que não conseguem seguir um programa de exercício físico, pois permite que esses doentes superem «o primeiro obstáculo». A partir desse momento, os doentes podem continuar a melhorar a sua distância de caminhada através de exercício físico. Os peritos reconheceram que o benefício dos medicamentos com cilostazol era reduzido mas clinicamente significativo, e suficiente para restabelecer a independência de alguns doentes e para os levar a iniciar o seu programa de reabilitação. Todos concordaram com a necessidade de rever a resposta do doente ao tratamento aos 3 meses e de só prosseguir o tratamento se a resposta fosse positiva. Os peritos reconheceram que determinados acontecimentos adversos menores foram observados com frequência em alguns doentes, mas nenhum perito registou qualquer efeito secundário importante.

O grupo de peritos teve em conta as notificações espontâneas de hemorragia relativas à utilização simultânea com um ou dois medicamentos antiplaquetários, mas ficaram tranquilizados com a ausência de evidência nos estudos controlados por placebo publicados. No entanto, os peritos reconheceram a existência de um risco de hemorragia com a terapêutica tripla e que é necessário evitar essa terapêutica (cilostazol e dois medicamentos antiplaquetários). Os peritos concordaram que o estudo CASTLE tem algumas limitações (incluindo finalização precoce e taxa elevada de abandonos, estudo restritivo em determinados grupos de doentes, exclusão de doentes de alto risco e revisão dos doentes pelos seus médicos num período de 6 meses), mas que algumas dessas limitações eram esperadas num estudo de Fase IV a longo prazo. Reconheceu-se terem sido notificadas menos acontecimentos adversos do que o esperado. Os peritos consideraram que os doentes incluídos constituíam uma representação razoável da vida real e que era difícil defender que o estudo não era tranquilizador e concordaram que o cilostazol revelara uma tendência de segurança consistente, idêntica à do placebo, a nível do conjunto dos parâmetros de avaliação final cardiovasculares. Embora se tratasse de uma análise *pós-hoc*, a demonstração de que os acontecimentos adversos cardíacos *major* (MACE) atualmente aceites nos estudos sobre novos fármacos (morte cardiovascular, EM não fatal e AVC) foram mais baixos, de forma estatisticamente significativa, no grupo do tratamento foi considerada garantia suplementar de segurança cardiovascular. O grupo considerou ser exequível excluir os doentes de alto risco cardiovascular na prática, e que essa exclusão limitaria também o risco de interações medicamentosas com agentes antiplaquetários (na medida em que a maioria dos doentes incluídos nesses grupos receberia terapêutica antiplaquetária dupla). O grupo acolheu com agrado a proposta dos titulares da AIM no sentido de recomendar uma redução para 50 mg bid em alguns subgrupos de doentes. Globalmente, o grupo considerou que este medicamento pode ser útil para um pequeno grupo de doentes com baixo risco de comorbilidades cardiovasculares, com claudicação intermitente limitadora e que não conseguem fazer uma reabilitação inicial através de exercício físico, ou para os quais a revascularização não é uma opção adequada.

Considerando todos os dados disponíveis relacionados com a segurança e eficácia do cilostazol, bem como as conclusões da reunião do grupo de peritos *ad-hoc*, o CHMP chegou a acordo quanto a uma série de medidas, incluindo a restrição da indicação a «utilização em segunda linha, em doentes nos quais as mudanças do estilo de vida (incluindo cessação tabágica e programas de exercício físico [supervisionados]) e outras intervenções adequadas não melhoraram de forma suficiente os sintomas de claudicação intermitente», e a introdução de três novas contraindicações: doentes com história de taquiarritmia grave, doentes tratados de forma concomitante com dois ou mais agentes antiplaquetários/anticoagulantes adicionais e doentes com angina de peito instável, que tenham tido enfarte do miocárdio ou intervenção coronária nos últimos 6 meses.

Passou a recomendar-se uma monitorização mais apertada do êxito do tratamento após 3 meses em vez de após 6 meses, com o propósito de suspender o uso do cilostazol quando o efeito do tratamento for considerado inadequado. Além disso, o cilostazol só deve ser iniciado por médicos com experiência no tratamento da claudicação intermitente, depois de a adequação do tratamento com o cilostazol ter sido cuidadosamente ponderada, juntamente com outras opções de tratamento, como a revascularização.

Para minimizar o risco de interações a nível do metabolismo dos medicamentos, foram introduzidas advertências no RCM e passou a recomendar-se a redução da dose para 50 mg bid nos doentes a tomarem medicamentos que inibem o CYP3A4 ou 2C19.

As medidas de farmacovigilância devem ser aumentadas através da apresentação de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) semestrais, incluindo notificações de segurança centradas em acontecimentos adversos cardiovasculares, acontecimentos adversos hemorrágicos e uso fora do âmbito da aprovação («off-label»).

Para garantir que os profissionais de saúde são informados sobre a indicação de utilização correta do medicamento, o titular da AIM introduziu as seguintes medidas: comunicação pró-ativa a médicos através do sítio da Internet da Otsuka Europe, nova formação das equipas de informação médica e equipas de comerciais nos países onde o cilostazol é comercializado. O CHMP aprovou uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC), com o objetivo de comunicar rapidamente o resultado da presente revisão.

Para determinar a eficácia das medidas supramencionadas, o CHMP concordou com dois estudos de utilização do medicamento (EUM). O primeiro EUM irá obter dados relativos ao nível inicial, com o objetivo de descrever as características dos novos utilizadores do cilostazol e a duração da utilização do cilostazol, bem como os padrões de interrupção. O estudo terá igualmente por objetivo quantificar o uso «off-label», descrever os padrões de dosagem e identificar as especialidades médicas dos clínicos que prescrevem cilostazol. O segundo EUM terá por finalidade avaliar a eficácia das alterações do RCM propostas, das iniciativas educacionais e de outras medidas de minimização dos riscos implementadas, em termos de mitigação do uso «off-label» e

da adesão dos prescritores ao RCM, em comparação com os dados de nível inicial. O CHMP concordou com o protocolo dos estudos.

Além disso, o titular da AIM concordou em realizar um estudo mecanicista destinado a obter informações adicionais sobre os efeitos do cilostazol com aspirina ou clopidogrel a nível da agregação plaquetária, bem como as suas consequências no que respeita ao tempo de hemorragia. Serão avaliados os valores excessivos do tempo de hemorragia que ocorram durante o tratamento com o cilostazol e que não estejam incluídos num intervalo pré-especificado a ser definido no protocolo e, quando o relatório final do estudo ficar disponível, serão propostas medidas adequadas de minimização dos riscos.

Relação benefício-risco

O Comité concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos com cilostazol destinados a melhorar a distância máxima de caminhada e a distância máxima de caminhada sem dores em doentes com claudicação intermitente (CI), que não apresentam dor em repouso nem evidência de necrose dos tecidos periféricos (doença arterial periférica, estágio II de Fontaine) permanece positiva nas condições normais de utilização, sujeita às restrições, advertências e alterações da Informação do Medicamento e das medidas de minimização dos riscos acordadas.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando o seguinte:

- o Comité teve em conta o procedimento efetuado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, relativamente aos medicamentos contendo cilostazol;
- o Comité reviu todos os dados fornecidos pelos titulares da AIM por escrito e na explicação oral e o resultado da reunião do grupo de aconselhamento de peritos *ad-hoc*;
- o Comité reviu todos os dados relativos a reações adversas medicamentosas, bem como todos os dados dos ensaios clínicos associados ao cilostazol e, em particular, os acontecimentos cardiovasculares e as reações hemorrágicas. Ainda que os dados dos ensaios clínicos não tenham confirmado as preocupações de segurança decorrentes da notificação espontânea de RAM, o CHMP concluiu não ser possível excluir o risco de hemorragia e de alguns acontecimentos cardiovasculares, incluindo taquiarritmias, nos doentes em risco. O CHMP concluiu igualmente que o risco de hemorragia foi mais elevado nos doentes tratados de forma concomitante com dois ou mais agentes antiplaquetários ou anticoagulantes adicionais. O Comité considera que, tendo em conta o metabolismo do cilostazol, existe um potencial para interações que podem aumentar os riscos associados ao cilostazol;
- tendo em conta as preocupações de segurança supramencionadas, o Comité concordou com uma série de medidas de minimização dos riscos, incluindo alterações da Informação do Medicamento, no sentido de reforçar a mesma com o objetivo de reduzir o risco de acontecimentos hemorrágicos, acontecimentos cardíacos e potenciais interações medicamentosas (contra-indicação nos doentes em risco, recomendação de ajuste da dose, reforço da advertência destinada a assegurar a adequação do tratamento com o cilostazol). O CHMP também concordou com a introdução de medidas destinadas a garantir que os profissionais de saúde são informados sobre as condições de utilização do medicamento. Por último, o Comité concordou com os estudos de utilização do medicamento para descrever as características dos novos utilizadores do cilostazol e a duração da utilização do cilostazol, bem como os padrões de interrupção, para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos implementadas;
- O Comité considera que o benefício do cilostazol é modesto, mas que foi demonstrado um aumento estatisticamente significativo da distância de caminhada em comparação com placebo nos doentes com claudicação intermitente;
- O Comité considera que alguns doentes poderão beneficiar de tratamento com o cilostazol num grau clinicamente relevante; no entanto, tendo em conta as preocupações de segurança existentes, o Comité considerou ser adequado restringir a utilização aos doentes que não responderam a uma mudança do estilo de vida e recomendar a continuação do tratamento apenas nos doentes que apresentarem uma resposta significativa nos 3 primeiros meses;
- Como consequência, o Comité concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo cilostazol é positiva nas condições normais de utilização, apenas na utilização em segunda linha, nos doentes nos quais as mudanças do estilo de vida e outras intervenções adequadas não melhoraram de forma suficiente os sintomas de claudicação intermitente,

sujeita às medidas de minimização dos riscos acordadas, incluindo alterações da Informação do Medicamento,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos contendo cilostazol referidos no Anexo I, de acordo com as alterações introduzidas no Resumo das Características do Medicamento, na Rotulagem e no Folheto Informativo conforme estabelecidas no Anexo III, e com as condições estipuladas no Anexo IV.