

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele care conțin cilostazol (vezi Anexa I)

Cilostazol este un derivat al dihidro-chinolinonei care aparține categoriei farmacoterapeutice a agenților antitrombotici, inhibitori ai agregării plachetare cu excepția heparinei. Cilostazol este un derivat al dihidro-chinolinonei care inhibă fosfodiesteraza adenosin monofosfatului ciclic (AMPC), oprind degradarea AMPC și crescând astfel nivelurile de AMPC din plachete și din vasele sanguine. Aceasta conduce la inhibarea activării și agregării plachetare și previne eliberarea de substanțe protrombotice, inflamatorii și vasoactive. Efectele vasodilatatoare ale cilostazolului pot fi mediate, de asemenea, printr-o creștere a AMPC. Acesta inhibă, de asemenea, proliferarea celulelor musculare netede vasculare, pe lângă scăderea trigliceridelor, și crește colesterolul HDL.

Indicația terapeutică care a fost aprobată în Europa pentru produsele care conțin cilostazol este creșterea distanțelor maxime parcurse pe jos, fără dureri, la pacienții cu claudicație intermitentă (CI), care nu prezintă dureri atunci când stau și la care nu există dovezi de necroză a țesutului periferic [boală arterială periferică (BAP) stadiul II, conform clasificării Fontaine].

Această trimitere la articolul 31 a fost inițiată de Spania în urma evaluării rapoartelor privind siguranța primite în legătură cu cilostazol în cursul primelor 18 luni de comercializare în Spania (cilostazol a fost autorizat în Spania în 2008). Motivele principale de îngrijorare ale autorității spaniole s-au concentrat asupra rapoartelor primite cu privire la reacții cardiovasculare (inclusiv cazuri letale de infarct miocardic, angină pectorală și aritmie) și la reacții hemoragice, precum și cu privire la interacțiuni medicamentoase. Print-un studiu privind utilizarea medicamentului, realizat într-o regiune a Spaniei, s-a constatat că pacienții cărora li s-a administrat cilostazol erau mai în vârstă și foloseau mai multe medicamente concomitent decât cei din studiile clinice. Prin urmare, Spania a sesizat CHMP/EMA cu privire la cilostazol, solicitând emiterea unui avis în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, prin care să indice dacă autorizațiile de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin cilostazol trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Eficacitate clinică

Eficacitatea cilostazolului a fost evaluată în 14 studii clinice în care au fost înrolați mai mult de 4 000 de pacienți cu claudicație intermitentă (CI). Acestea au inclus opt studii de fază III dublu-orbe, controlate, dintre care două au comparat eficacitatea cilostazolului cu un comparator activ (pentoxifilină) și cu placebo timp de 24 de săptămâni. În plus, a fost realizat un studiu privind eficacitatea, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază IV (studiul PACE), de asemenea, cu comparatorul activ pentoxifilină. În total, 3 122 de pacienți au fost randomizați și li s-a administrat cel puțin o doză din produsul investigat în cele 9 studii de eficacitate. Criteriul final primar de evaluare în cele nouă studii de eficacitate (denumite studii intermediare) a fost distanța maximă parcursă pe jos (distanța de claudicație absolută – DCA), măsurată prin testul de mers pe banda de alergat. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus distanța parcursă pe jos fără durere (distanța de claudicație inițială – DCI) măsurată prin mersul pe banda de alergat, precum și evaluări ale calității vieții.

Analiza primară, predefinită în protocoale, a demonstrat o distanță parcursă pe jos mai lungă, semnificativ statistic, la pacienții cărora li s-a administrat cilostazol 100 mg de două ori pe zi, în comparație cu placebo. Estimările punctuale din toate cele nouă studii au fost în favoarea cilostazol 100 mg de două ori pe zi față de placebo, iar analiza a demonstrat statistic superioritatea cilostazolului față de placebo în șase din cele nouă studii.

O metaanaliză combinată a acestor studii, care a folosit raportul mediilor geometrice pentru LOG (DCA la ultima vizită/DCA inițială) pentru cilostazol față de placebo, a demonstrat un efect al tratamentului de 1,15 (95% ÎI: 1,11–1,19) pentru DCA.

În toate studiile de eficacitate, cilostazol a demonstrat un procent mai mare de creștere a DCA când a fost comparat cu placebo, iar acesta a fost semnificativ din punct de vedere statistic în 6 din cele 9 studii. În studiile individuale, intervalul de creștere s-a situat între +28% și +100% pentru cilostazol și între -10% și +42% pentru placebo. Creșterea distanței parcurse pe jos față de distanța parcursă pe jos inițială asociată tratamentului cu cilostazol a fost cu 35% mai mare decât cea asociată cu placebo. Rezultatele pentru criteriile finale de evaluare au fost în concordanță cu rezultatele obținute pentru DCA.

Efectul cilostazol asupra distanțelor absolute parcurse pe jos pe banda de alergat, exprimate în creșterea absolută față de distanța de referință parcursă pe jos s-au situat între +23 m și +109 m, comparativ cu -2 m până la +65 m pentru placebo. Metaanaliza diferenței medii ponderate (DMP)

În cele nouă studii a demonstrat, de asemenea, eficacitatea constantă a cilostazol în studii. DMP estimează o creștere medie a distanței parcurse pe jos față de distanța de referință de 87,4 m pentru cilostazol 100 mg de două ori pe zi și de 43,7 m pentru placebo ($p < 0,0001$), cu o distanță medie de referință parcursă pe jos de aproximativ 133 m (66% creștere asociată cu cilostazol). CHMP a observat că este probabil ca distanța parcursă pe jos pe teren neaccidentat să fie mai mare decât creșterea măsurată pe banda de alergat – care este poziționată înclinat.

În cadrul evaluării s-a ținut cont de datele în legătură cu evaluarea calității vieții și de cele obținute din analizele pacienților cu răspuns, deoarece aceste date permit o cunoaștere relativ mai bună a chestiunii relevanței clinice a efectelor tratamentului, care este complicată de faptul că este probabil ca pacienții să prezinte niveluri diferite ale beneficiilor în funcție de severitatea simptomelor claudicației intermitente (CI) de care suferă. Metaanalizele combinate ale pacienților care au raportat rezultate obținute din sondajul asupra stării de sănătate, forma prescurtată (SF-36) și din Chestionarul privind afectarea mersului (CAM) au demonstrat efecte semnificative ale cilostazol față de placebo asupra scorului funcționalității fizice și al componentei fizice din SF-36, precum și creșteri semnificative ale scorurilor vitezei și distanței din CAM. O mare parte dintre „cei care au terminat tratamentul” și au fost tratați cu cilostazol au fost clasificați ca „pacienți cu răspuns” față de cei tratați cu placebo (39,6% față de 26,3%), „pacienții cu răspuns” fiind definiți ca acei pacienți a căror distanță parcursă pe jos a crescut cu 50% sau mai mult față de valoarea de referință.

Prin urmare, CHMP a considerat că cilostazolul are un efect semnificativ din punct de vedere statistic, chiar dacă modest, asupra distanțelor parcurse pe jos de către pacienții cu CI și că unii pacienții pot prezenta beneficii la un nivel relevant din punct de vedere clinic.

Siguranță clinică

În cadrul acestei evaluări au fost analizate datele privind siguranța pentru cilostazol, disponibile din studiile de eficacitate (studii intermediare), din studiul CASTLE privind siguranța pe termen lung și din studiile de prevenire a accidentelor vasculare cerebrale, precum și din raportările de cazuri provenite din surse spontane și din studiile neintervenționale.

Din studiile clinice nu au reieșit motive majore de îngrijorare privind siguranța. Evenimentele adverse cele mai frecvente, deja enumerate în informațiile referitoare la produs, au inclus cefalee, diaree, scaune anormale, amețeli, palpitații și tahicardie. Nu a fost observat niciun semnal de creștere a mortalității nici în studiile clinice, nici în studiul CASTLE.

Obiectivul primar al studiului CASTLE a fost să evalueze efectul pe termen lung al cilostazolului asupra mortalității din orice cauze. Studiul CASTLE a inclus pacienți care au fost tratați timp de maximum 3 ani. Studiul a fost finalizat prematur ca urmare a unei incidențe a evenimentelor mai scăzută și o rată a abandonului mai mare decât se preconizase. Riscul relativ al mortalității (cilostazol față de placebo) a fost de 0,94, IÎ 95% (0,63-1,39).

Rezultatele obținute din studiile clinice nu au generat niciun semnal de evenimente de aritmie cardiacă gravă, însă un număr redus de evenimente grave [tahicardie ventriculară, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (inclusiv torsada vârfurilor)] a fost primit din surse spontane/studii neintervenționale, iar unele dintre acestea au fost considerate ca fiind compatibile cu efectele cronotropice ale cilostazolului. CHMP a considerat că, în aceste raportări, cauzalitatea a fost dificil de evaluat, mai ales dat fiind nivelul de confuzie datorat afecțiunilor preexistente la acești pacienți. Totuși, s-a reținut faptul că activitatea cilostazolului ca inhibitor al enzimei fosfodiesterază (PDE-3) ridică un potențial motiv de îngrijorare cu privire la aritmia cardiacă care poate apărea din creșterea ritmului cardiac la repaus (s-a demonstrat că cilostazolul crește frecvența cardiacă cu ~5,1 și ~7,4 bătăi pe minut la dozele autorizate). Palpitațiile și tahicardia au fost bine documentate în studiile clinice. Ținând cont de aceasta, CHMP a considerat că cilostazolul trebuie să fie contraindicat la pacienții cu antecedente de tahiaritmie severă și că trebuie introduse atenționări suplimentare în informațiile referitoare la produs.

În cursul studiilor clinice intermediare de eficacitate au fost identificate și alte evenimente adverse de interes, cum sunt ischemia miocardică (infarct miocardic, angină pectorală, boală coronariană), insuficiență cardiacă congestivă și hipotensiune, cu o incidență mai mare în grupul tratat cu cilostazol în comparație cu grupul placebo. Totuși, aceste dezechilibre au implicat un număr mic de evenimente. S-a reținut faptul că, în studiul CASTLE, a existat un o ușoară depășire a numărului de cazuri de insuficiență cardiacă (cilostazol: 2,9%, față de placebo: 2,4%) și hipotensiune (cilostazol: 0,7%, față de placebo: 0,1%). Prin urmare, CHMP a considerat că cilostazolul trebuie contraindicat la pacienții cu angină pectorală instabilă, cu infarct miocardic în ultimele 6 luni sau cu o intervenție coronariană în ultimele 6 luni și că trebuie introduse atenționări suplimentare în informațiile referitoare la produs.

Activitatea antiplachetară a cilostazolului a ridicat, de asemenea, un motiv de îngrijorare cu privire la evenimentele hemoragice. În studiul CASTLE, a fost observată o incidență a evenimentelor mai scăzută în grupul tratat cu cilostazol față de grupul placebo, iar utilizarea concomitentă a aspirinei nu a crescut frecvența hemoragiilor în subgrupul tratat cu cilostazol. Totuși, tratamentul concomitent cu aspirină și clopidogrel a crescut riscul de hemoragie în grupul tratat cu cilostazol în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Datorită acestui fapt, CHMP a considerat că pacienții tratați concomitent cu doi sau mai mulți agenți antiplachetari sau de anticoagulare suplimentari [de exemplu, aspirină (acid acetilsalicilic), clopidogrel, heparină, warfarină, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban sau apixaban] nu trebuie tratați cu produse care conțin cilostazol.

Cilostazol este metabolizat în principal de CYP3A4 și de CYP2C19 și are doi metaboli activi principali, OPC-13015 (dehidrocilostazol, de 3-7 ori mai potent decât cilostazol) și OPC-13213 (trans-hidroxi-cilostazol, de 2-5 ori mai puțin potent decât cilostazol). Dată fiind creșterea expunerii la cilostazol rezultată din utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4 și CYP2C19 (cum sunt eritromicină, ketoconazol și omeprazol), CHMP a considerat că există un potențial ridicat de interacțiuni cu alte medicamente care ar putea crește riscurile asociate cilostazolului și, prin urmare, a considerat că punctul 4.5 din RCP trebuie formulat cu mai multă fermitate. De asemenea, CHMP a recomandat o reducere a dozei de cilostazol la 50 mg de două ori pe zi în timpul administrării concomitente a unor astfel de medicamente. Această doză redusă s-a dovedit a fi eficientă clinic în studiile clinice la pacienții cărora li se administrau inhibitori ai CYP3A4 sau CYP2C19.

Concluzie generală

Cilostazol este asociat unei creșteri modeste, însă semnificative statistic a distanței parcurse pe jos în comparație cu placebo la pacienții cu CI, iar acest fapt a fost demonstrat și folosind evaluarea calității vieții. În ceea ce privește siguranța, datele obținute din studiul clinic au indicat că cele mai multe evenimente adverse raportate frecvent sunt cefalee, diaree, amețeală, palpitații, edem periferic și tahicardie, iar aceste evenimente adverse au fost enumerate în informațiile referitoare la produs. Totuși, efectele farmacologice ale cilostazolului sugerează că, la unii pacienți, acesta poate produce aritmii cardiace mai grave. În plus, având în vedere activitatea antiplachetară a acestuia, se preconizează ca cilostazolul să crească riscul de hemoragie. Cu toate acestea, cauzalitatea și amplitudinea acestui risc sunt dificil de cuantificat dată fiind lipsa unui semnal clar în studiile clinice și dat fiind nivelul de confuzie datorat medicației concomitente de fond administrate acestor pacienți. Motivele de îngrijorare cu privire la interacțiunile cu alte medicamente (în special inhibitorii CYP3A4 și CYP2C19) și posibilitatea unui risc crescut de reacții adverse au fost abordate prin recomandările de reducere a dozei la 50 mg de două ori pe zi la pacienții cărora li se administrau medicamente concomitente care inhibă aceste enzime.

Având în vedere aceste beneficii modeste ale cilostazolului și motivele de îngrijorare existente privind siguranța, comitetul consideră că utilizarea cilostazolului trebuie limitată la pacienții care ar prezenta beneficii maxime în urma tratamentului, adică la pacienții pentru care modificarea stilului de viață (oprirea fumatului și programele de exerciții fizice) și alte intervenții adecvate nu au furnizat beneficii suficiente. Caracterul potrivit al tratamentului cu cilostazol trebuie analizat cu atenție, alături de alte opțiuni de tratament, cum ar fi revascularizarea.

La solicitarea CHMP, s-a organizat o reuniune *ad-hoc* a grupului consultativ de experți în februarie 2013. Experților li s-a cerut, în primul rând, să dezbată abordarea standard curentă a managementului clinic al bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), caracteristicile pacienților tratați cu cilostazol și relevanța clinică a beneficiilor cilostazolului. Experții au considerat că cilostazolul are un efect benefic la pacienții cu claudicație intermitentă limitativă care nu pot gestiona un program de exerciții fizice, prin trecerea acestor pacienți peste „prima barieră”, ceea ce le-ar permite apoi să continue să crească distanța parcursă pe jos prin exerciții. Experții au recunoscut faptul că beneficiile produselor care conțin cilostazol au fost reduse, însă semnificative clinic și suficiente pentru a restabili independența pentru unii dintre pacienți și pentru ca aceștia să înceapă programul de reabilitare. Toți experții au fost de acord cu necesitatea evaluării răspunsului pacientului la tratament după 3 luni și continuarea tratamentului numai dacă acesta este pozitiv. Experții au admis că la unii pacienți au fost observate evenimente adverse minore, dar niciunul dintre experți nu a înregistrat vreo reacție adversă majoră. Grupul de experți a luat notă de raportările spontane privind hemoragia când cilostazolul a fost utilizat cu unul sau mai multe medicamente antiplachetare, însă au fost reasigurați de lipsa dovezilor din studiile controlate cu placebo publicate. Totuși, aceștia au recunoscut că există un risc hemoragic asociat terapiei triple și că această terapie trebuie evitată (cilostazol și două medicamente antiplachetare). Experții au fost de acord că studiul CASTLE a avut unele limitări (inclusiv încheierea prematură și rata mare de renunțare, limitarea studiului la anumite grupuri de pacienți, excluderea pacienților cu risc mare și evaluarea pacienților de către medicii acestora după o perioadă de 6 luni), însă unele dintre

acestea erau de așteptat la un studiu de fază IV pe un termen atât de lung. S-a recunoscut faptul că au fost raportate mai puține evenimente adverse decât se preconizase. Experții au considerat că pacienții incluși au reprezentat în mod rezonabil situația reală și că a fost dificil să se argumenteze că studiul nu a fost încurajator, și au fost de acord că cilostazol a demonstrat o tendință constantă de a fi la fel de sigur ca placebo în toate criteriile finale cardiovasculare majore. Deși, într-o analiză *post-hoc*, demonstrarea faptului că EACM acceptate în prezent în studierea medicamentelor noi (deces de cauze cardiovasculare, infarct miocardic neletal și accident vascular cerebral) a fost semnificativ mai mică din punct de vedere statistic în grupul de tratament, s-a considerat ca fiind foarte încurajatoare pentru siguranța cardiovasculară. Grupul a considerat că a fost fezabilă în practică excluderea pacienților cu risc cardiovascular mare și că aceasta ar limita, de asemenea, riscul interacțiunii medicamentoase cu agenții antiplachetari (întrucât majoritatea pacienților din aceste grupuri ar primi tratament antiplachetar dual). Grupul a salutat propunerea deținătorilor autorizațiilor de introducere pe piață de a recomanda o reducere la 50 mg de două ori pe zi la unele subgrupuri de pacienți. În general, grupul a considerat că acest medicament poate avea un rol pentru un grup mic de pacienți cu risc redus de comorbidități cardiovasculare, cu claudicație intermitentă limitativă, care nu pot gestiona exercițiile de reabilitare inițiale sau care nu sunt potriviți pentru revascularizare.

Analizând toate datele disponibile privind siguranța și eficacitatea cilostazolului, precum și concluziile reuniunii *ad-hoc* a grupului de experți, CHMP a fost de acord cu un număr de măsuri, inclusiv limitarea indicației la „utilizare ca tratament de linia a doua la pacienți la care modificările stilului de viață [inclusiv oprirea fumatului și programe de exerciții fizice (sub supraveghere)] și alte intervenții adecvate nu au reușit să îmbunătățească în mod suficient simptomele de claudicație intermitentă ale acestora”, și cu introducerea a trei noi contraindicații la pacienții cu antecedente de tahiaritmie severă, pacienții tratați concomitent cu doi sau mai mulți agenți anticoagulanți/antiplachetari suplimentari și la pacienții cu angină pectorală instabilă, infarct miocardic în ultimele 6 luni sau o intervenție coronariană în ultimele 6 luni.

Se recomandă acum o monitorizare mai atentă a succesului tratamentului după 3 luni în loc de 6 luni, în vederea întreruperii administrării cilostazolului dacă efectul tratamentului se consideră a fi inadecvat. De asemenea, tratamentul cu cilostazol trebuie inițiat numai de către medici cu experiență în managementul claudicației intermitente, după ce a fost analizat cu atenție caracterul adecvat al tratamentului cu cilostazol, alături de alte opțiuni de tratament, cum ar fi revascularizarea.

Pentru a reduce riscul de interacțiune metabolică a medicamentului, au fost introduse avertismente în RCP, iar acum se recomandă reducerea dozei la 50 mg de două ori pe zi la pacienții care iau medicamente ce inhibă CYP3A4 sau 2C19.

Măsurile de farmacovigilență trebuie sporite prin prezentarea RPAS la 6 luni, inclusiv a rapoartelor privind siguranța concentrate asupra evenimentelor adverse cardiovasculare, a evenimentelor adverse hemoragice și a utilizării fără respectarea indicațiilor.

Pentru a se asigura că profesioniștii din domeniul sănătății sunt informați asupra indicației corecte de utilizare a acestui medicament, deținătorul autorizației de introducere pe piață a introdus următoarele măsuri: comunicarea proactivă cu medicii pe site-ul web Otsuka Europe, reinstruirea echipelor de informare medicală și a echipelor de vânzări din țările în care se comercializează cilostazolul. CHMP a aprobat o comunicare, și anume o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (Direct Healthcare Professional Communication – DHCP), pentru a transmite rezultatul acestei analize.

Pentru a se măsura eficacitatea măsurilor de mai sus, CHMP a fost de acord cu realizarea a două studii privind utilizarea medicamentului. Primul studiu va obține date inițiale în scopul descrierii caracteristicilor noilor utilizatori ai cilostazolului și a duratei de utilizare a cilostazolului și a tiparelor de întrerupere a tratamentului. De asemenea, studiul va avea ca scop cuantificarea utilizării fără respectarea indicațiilor, descrierea modelelor de dozare și identificarea specialităților medicale ale medicilor care prescriu cilostazol. Al doilea studiu va avea ca obiectiv evaluarea eficacității modificărilor propuse pentru RCP, a inițiativelor educaționale și a altor măsuri de reducere la minimum a riscurilor din punct de vedere al diminuării utilizării fără respectarea indicațiilor și al aderării medicilor care prescriu medicamente la RCP, comparativ cu datele de referință. Protocolul studiilor a fost aprobat de către CHMP.

În plus, deținătorul autorizației de introducere pe piață a fost de acord să realizeze un studiu mecanistic pentru a furniza o perspectivă suplimentară a efectelor asupra agregării plachetare a cilostazolului asociat cu aspirină sau clopidogrel și a consecințelor acestora asupra timpului de sângerare. Vor fi evaluați timpii de sângerare excendentari din cursul tratamentului cu cilostazol care depășesc un interval prestabilit, ce urmează a fi definit în protocol, și vor fi propuse măsuri de reducere la minimum a riscurilor atunci când raportul final al studiului va fi disponibil.

Raportul beneficiu-risc

Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin cilostazol pentru îmbunătățirea distanței maxime parcurse pe jos și a distanțelor maxime parcurse pe jos fără dureri la pacienții cu claudicație intermitentă (CI), care nu au dureri la repaus și care nu prezintă dovezi de necroză a țesutului periferic (boală arterială periferică stadiul II conform clasificării Fontaine) se menține pozitiv în condiții normale de utilizare, sub rezerva limitărilor, avertismentelor, modificărilor informațiilor referitoare la produs și a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor convenite.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției de introducere pe piață

Întrucât

- comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 al Directivei 2001/83/CE privind medicamentele care conțin cilostazol;
- comitetul a analizat toate datele furnizate de deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață, în scris și în explicația verbală, și rezultatul reuniunii *ad-hoc* a grupului consultativ de experți;
- comitetul a evaluat toate datele privind reacțiile adverse la medicament și datele obținute din studiile clinice asociate cu cilostazol, în special evenimentele cardiovasculare și reacțiile hemoragice. Deși datele obținute din studiul clinic nu confirmă motivele de îngrijorare privind siguranța ridicate de raportările spontane de reacții adverse la medicament, CHMP a concluzionat că riscul hemoragic și anumite evenimente cardiovasculare, inclusiv tahiaritmii, nu pot fi excluse la pacienții cu risc. De asemenea, CHMP a concluzionat că riscul de hemoragie a fost mai mare la pacienții tratați concomitent cu doi sau mai mulți agenți antiplachetari sau anticoagulanți suplimentari. Ținând cont de metabolismul cilostazolului, comitetul a considerat că există un potențial de interacțiuni care ar putea crește riscurile asociate cilostazolului.
- având în vedere motivele de îngrijorare privind siguranța de mai sus, comitetul a aprobat o serie de măsuri de reducere la minimum a riscurilor, inclusiv modificări ale informațiilor referitoare la produs în vederea formulării cu mai multă fermitate a informațiilor referitoare la produs pentru reducerea riscului de evenimente hemoragice, evenimente cardiace și potențiale interacțiuni medicament-medicament (contraindicarea la pacienții cu risc, recomandarea ajustării dozei, întărirea avertismentului pentru asigurarea caracterului adecvat al tratamentului cu cilostazol). De asemenea, CHMP a aprobat introducerea de măsuri pentru a se asigura că profesioniștii din domeniul sănătății sunt informați cu privire la condițiile de utilizare a produsului. În final, comitetul a fost de acord ca studiile de utilizare a medicamentului să descrie caracteristicile noilor utilizatori ai cilostazolului și durata utilizării cilostazolului și tiparele de renunțare la tratament, pentru a evalua în acest fel eficacitatea măsurilor puse în aplicare pentru reducerea la minimum a riscurilor;
- comitetul consideră că beneficiul cilostazol este modest, însă a fost demonstrată o creștere semnificativă statistic a distanței parcurse pe jos, în comparație cu placebo, la pacienții cu claudicație intermitentă;
- comitetul consideră că unii pacienții pot beneficia de tratamentul cu cilostazol într-o măsură relevantă clinic; totuși, având în vedere motivele de îngrijorare privind siguranța existente, comitetul a considerat adecvat să limiteze utilizarea la pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu modificarea stilului de viață și să recomande ca acest tratament să fie continuat numai la pacienții care au prezentat un răspuns semnificativ în cursul primelor 3 luni;
- în consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin cilostazol este pozitiv în condiții normale de utilizare ca tratament de linia a doua, la pacienții la care modificările stilului de viață și alte intervenții adecvate nu au reușit să îmbunătățească în mod suficient simptomele de claudicație intermitentă ale acestora și sub rezerva măsurilor de reducere la minimum a riscurilor convenite, inclusiv a modificărilor informațiilor referitoare la produs.

Prin urmare, CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizățiilor de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin cilostazol menționate în Anexa I, în conformitate cu modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și a prospectului prevăzute în Anexa III și sub rezerva condițiilor prevăzute în Anexa IV.