

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za
promet z zdravili**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo cilostazol (glejte Prilogo I)

Cilostazol je derivat dihidrokinolinona, ki spada v farmakoterapevtsko skupino, imenovano antitrombotiki, zaviralci agregacije trombocitov brez heparina. Cilostazol je derivat dihidrokinolinona, ki zavira fosfodiesterazo, specifično za ciklični adenzin monofosfat (cAMP), s čimer zavira razgradnjo cAMP in posledično zvišuje njegove ravni v trombocitih in krvnih žilah. Tako zavira aktiviranje in agregacijo trombocitov ter preprečuje sproščanje protrombotičnih vnetnih in vazodilatornih snovi. Zaradi zvišanja ravni cAMP ima lahko cilostazol tudi vazodilatorne učinke. Prav tako zavira proliferacijo celic žilnih gladkih mišic in znižuje ravni trigliceridov ter zvišuje ravni holesterola HDL.

Terapevtska indikacija, ki je bila v Evropi odobrena za zdravila, ki vsebujejo cilostazol, je izboljšanje najdaljše prehojene razdalje in razdalje, prehojene brez bolečin, pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo (IK), ki nimajo bolečin med mirovanjem in ne kažejo znakov odmiranja perifernih tkiv (periferna arterijska bolezen (PAB) v II. stadiju glede na klasifikacijo po Fontainu).

Napotitev v skladu s členom 31 je sprožila Španija, potem ko je pregledala poročila o varnosti, povezana z uporabo cilostazola v prvih 18 mesecih trženja zdravila v Španiji (cilostazol je bil v Španiji odobren leta 2008). Španski pristojni organi so bili zaskrbljeni zlasti zaradi poročil o kardiovaskularnih neželenih učinkih (vključno s primeri srčnega infarkta s smrtnim izidom, angino pectoris in aritmijami) in hemoragičnih neželenih učinkih ter tudi medsebojnem delovanju z drugimi zdravili. Študija uporabe zdravila, ki so jo izvedli v eni od španskih pokrajin, je pokazala, da so bili bolniki, ki so jim predpisali cilostazol, starejši in so sočasno uporabljali več zdravil kot tisti v kliničnih preskušanjih. Zato je Španija za cilostazol sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in zahtevala, da CHMP/EMA poda mnenje o tem, ali je treba dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo cilostazol, ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali preklicati.

Klinična učinkovitost

Klinično učinkovitost cilostazola so ocenjevali v 14 kliničnih preskušanjih, v katera je bilo vključenih več kot 4 000 bolnikov z intermitentno klavdikacijo (IK). Preskušanja so vključevala osem dvojno slepih nadzorovanih preskušanj III. faze; v dveh od njih so primerjali učinkovitost cilostazola in primerjalne zdravilne učinkovine (pentoksifilina) ter placebo v 24-tedenskem obdobju. Izvedli so tudi dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo učinkovitosti IV. faze (študija PACE), v kateri so prav tako uporabili pentoksifilin kot primerjalno zdravilno učinkovino. V devetih študijah učinkovitosti so skupno randomizirali 3 122 bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek preiskovanega zdravila. Primarni opazovani dogodek v devetih študijah učinkovitosti (imenovanih srednjeročne študije) je bila najdaljša prehojena razdalja (absolutna klavdikacijska razdalja – ACD), izmerjena med preskusom s hojo po tekočem traku. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali razdaljo, prehojeno brez bolečin (začetna klavdikacijska razdalja – ICD), izmerjeno med preskusom s hojo po tekočem traku, in ocene kakovosti življenja.

Primarna analiza, vnaprej določena v protokolih, je pokazala statistično pomembno podaljšanje prehojene razdalje pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg cilostazola dvakrat na dan, v primerjavi s placebom. Ocenjene vrednosti v vseh devetih preskušanjih so bile v korist cilostazola v odmerku 100 mg dvakrat na dan, analiza pa je pokazala, da je bil cilostazol od placeba statistično boljši v šestih od devetih preskušanj.

Metaanaliza združenih podatkov iz teh preskušanj, pri kateri so za beleženje razlik med cilostazolom in placebom uporabili geometrične srednje vrednosti (ACD ob zadnjem obisku/ACD ob izhodišču), je pokazala učinek zdravljenja, ki je znašal 1,15 (95-odstotni IZ: 1,11–1,19) za ACD.

V vseh študijah učinkovitosti cilostazola so opazili višji odstotek izboljšanja absolutne klavdikacijske razdalje v primerjavi s placebom, ki je bil statistično pomemben v šestih od devetih preskušanj. Obseg izboljšanja je bil v posameznih preskušanjih od +28 % do +100 % pri cilostazolu in od -10 % do +42 % pri placebu. Stopnja izboljšanja prehojene razdalje v primerjavi z izhodiščno je bila pri zdravljenju s cilostazolom za 35 % višja kot pri placebu. Rezultati za sekundarne opazovane dogodke učinkovitosti so bili skladni z rezultati za ACD.

Učinek cilostazola na absolutno prehojeno razdaljo na tekočem traku, izražen kot absolutno podaljšanje prehojene razdalje glede na izhodišče, je znašal od +23 m do +109 m, učinek placeba pa od -2 m do +65 m. Metaanaliza tehtane srednje razlike (weighted mean difference – WMD) iz devetih preskušanj je prav tako pokazala dosledno učinkovitost cilostazola. Glede na WMD naj bi bilo povprečno izboljšanje prehojene razdalje glede na izhodišče 87,4 m pri uporabi 100 mg cilostazola dvakrat na dan in 43,7 m pri uporabi placeba ($p < 0,0001$) pri povprečni izhodiščni prehojeni razdalji 133 m (66-odstotno izboljšanje s cilostazolom). CHMP je upošteval, da bi bilo

povečanje prehojene razdalje na ravnih tleh verjetno večje kot tisto, ki so ga izmerili na tekočem traku (ki je nameščen pod naklonom).

Med vrednotenjem zdravil so upoštevali podatke v zvezi z ocenami kakovosti življenja in analizami odziva, ki bi lahko pomagali razjasniti klinični pomen učinka zdravljenja, ki ga je težko opredeliti zaradi dejstva, da bo zdravilo pri bolnikih verjetno izkazalo različne stopnje koristi, odvisno od resnosti simptomov intermitentne klavdikacije (IK). Metaanalize združenih izidov, ki so jih bolniki navedli v vprašalniku o kakovosti življenja (SF-36) in vprašalniku o težavah pri hoji (Walking Impairment Questionnaire – WIQ), so pokazale pomembne klinične učinke cilostazola v primerjavi s placebom na telesno zmogljivost in izboljšanje rezultatov telesne komponente vprašalnika SF-36 ter tudi pomembno izboljšanje rezultatov na WIQ, povezanih s hitrostjo in razdaljo. Med tistimi, ki so dokončali zdravljenje, je bil delež „bolnikov z odzivom“ večji v skupini s cilostazolom kot v skupini s placebom (39,6 % v primerjavi s 26,3 %), pri čemer so „bolniki z odzivom“ tisti, pri katerih se je prehojena razdalja glede na izhodišče podaljšala za 50 % ali več.

Zato je CHMP menil, da ima cilostazol majhen, vendar statistično pomemben učinek na podaljšanje prehojene razdalje pri bolnikih z IK in da ima lahko pri nekaterih bolnikih klinično pomembne koristi.

Klinična varnost

Med pregledom so upoštevali podatke o varnosti cilostazola, pridobljene med preskušnji učinkovitosti (srednjeročnimi preskušnji), dolgoročno študijo varnosti CASTLE in študijami za preprečevanje možganskih kapi, ter tudi poročila o primerih iz spontanov virov in neintervencijskih študij.

Podatki iz kliničnih preskušanj niso povzročili nobenih večjih zadržkov glede varnosti. Med najpogostejšimi neželenimi dogodki so bili glavobol, driska, nenormalno blato, omotica, palpitacije in tahikardija, ki so že vključeni v informacije o zdravlilu. V kliničnih preskušanjih, vključno s študijo CASTLE, niso opazili znakov, ki bi kazali na povečano smrtnost.

Glavni cilj študije CASTLE je bil oceniti dolgoročni učinek cilostazola na smrtnost iz katerega koli razloga. V študiji CASTLE so bolniki zdravilo prejeli do 3 leta. Študijo so predčasno zaključili zaradi dejstva, da je bila pogostnost dogodkov manjša, stopnja prekinitve zdravljenja pa višja od pričakovane. Razmerje tveganja za smrt (cilostazol v primerjavi s placebom) je bilo 0,94, s 95-odstotnim IZ [0,63–1,39].

Rezultati iz kliničnih preskušanj niso razkrili nobenih resnih neželenih učinkov, povezanih s srčnimi aritmijami, obstaja pa majhno število poročil o resnih dogodkih (ventrikularni tahikardiji, podaljšanju intervala QT na elektrokardiogramu, vključno s *Torsade de Pointes*)) iz spontanov virov/neintervencijskih študij; nekateri dogodki so bili skladni s kronotropnimi učinki cilostazola. CHMP je menil, da je iz teh poročil težko oceniti vzročnost, predvsem zaradi zelo različnih predhodnih zdravstvenih stanj bolnikov. Po drugi strani je menil, da zaviralno delovanje cilostazola na encim fosfodiesterazo (PDE-3) predstavlja morebitno varnostno tveganje zaradi srčnih aritmij, ki so lahko posledica povišanja srčne frekvence med mirovanjem (cilostazol dokazano poviša srčno frekvenco za ~5,1 in ~7,4 utripa na minuto pri odobrenih odmerkih). V kliničnih študijah so bile izčrpno dokumentirane palpitacije in tahikardija. Zato je CHMP menil, da bi morala biti uporaba cilostazola kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi hudo tahiaritmijo, in da bi morali v informacije o zdravlilu vključiti dodatna opozorila.

Med srednjeročnimi kliničnimi preskušnji učinkovitosti so se pojavili tudi drugi pomembni neželeni učinki, na primer ishemična bolezen srca (srčni infarkt, angina pectoris, koronarna arterijska bolezen), kongestivno srčno popuščanje in hipotenzija, pri čemer je bila njihova pogostnost večja v skupini s cilostazolom kot v skupini s placebom. Vendar pa razlike temeljijo na majhnem številu dogodkov. V študiji CASTLE so opazili nekoliko večje število primerov srčnega popuščanja (cilostazol: 2,9 %, placebo: 2,4 %) in hipotenzije (cilostazol: 0,7 %, placebo: 0,1 %). Zato je CHMP menil, da bi morala biti uporaba cilostazola kontraindicirana pri bolnikih z nestabilno angino pectoris, srčnim infarktom v zadnjih šestih mesecih ali koronarno intervencijo v zadnjih šestih mesecih, in da bi morali v informacije o zdravlilu vključiti dodatna opozorila.

Zaradi antiagregacijskega delovanja cilostazola so se pojavile tudi skrbi zaradi morebitnih krvavitev. V študiji CASTLE so v skupini s cilostazolom opazili manjšo pogostnost krvavitev kot v skupini s placebom in tudi sočasna uporaba aspirina v podskupini, zdravljeni s cilostazolom, ni povečala pogostnosti krvavitev. Po drugi strani pa je sočasna uporaba aspirina in klopidozola povečala tveganje za krvavitve v skupini s cilostazolom v primerjavi s skupino s placebom. Zato je CHMP menil, da bolniki, ki sočasno uporabljajo dva ali več antiagregacijskih ali antikoagulacijskih zdravil (npr. acetilsalicilno kislino (aspirin), klopidozola, heparin, varfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban), ne bi smeli uporabljati zdravil, ki vsebujejo cilostazol.

Cilostazol se pretežno presnavlja s CYP3A4 in CYP2C19 ter ima dva glavna aktivna presnovka, OPC-13015 (dehidrocilostazol, 3- do 7-krat močnejši od cilostazola) in OPC-13213 (trans-hidroksi-cilostazol, 2- do 5-krat šibkejši od cilostazola). Zaradi dejstva, da se pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 in CYP2C19 (na primer eritromicina, ketokonazola in omeprazola) poveča izpostavljenost cilostazolu, je CHMP menil, da obstaja velika verjetnost za medsebojno delovanje z drugimi zdravili, kar bi lahko povečalo tveganja, povezana s cilostazolom, zato je zaključil, da bi bilo treba okrepiti opozorila v poglavju 4.5 v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Poleg tega je CHMP priporočil, naj se pri sočasni uporabi z omenjenimi zdravili odmerki cilostazola zmanjša na 50 mg dvakrat na dan. Klinično učinkovitost tega odmerka so potrdili v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so uporabljali zaviralce CYP3A4 ali CYP2C19.

Splošni zaključek

Cilostazol je zmerno, vendar statistično pomembno podaljšal prehojeno razdaljo v primerjavi s placebom pri bolnikih z IK, kar so potrdile tudi ocene kakovosti življenja. Glede varnosti zdravila so podatki iz kliničnih preskušanj pokazali, da so bili neželeni dogodki, o katerih so največkrat poročali, glavobol, driska, omotica, palpitacije, periferni edem in tahikardija, in da so ti neželeni dogodki že vključeni v informacije o zdravilu. Vendar pa obstaja možnost, da bi lahko farmakološki učinki cilostazola pri nekaterih bolnikih povzročili resnejše srčne aritmije. Poleg tega je mogoče pričakovati, da bi cilostazol s svojim antiagregacijskim delovanjem povečal tveganje za krvavitve. Vendar pa je vzročnost in stopnjo omenjenega tveganja težko opredeliti zaradi pomanjkanja trdnih dokazov iz kliničnih preskušanj in zelo različnih zdravil, ki jih ti bolniki sočasno uporabljajo. Zaradi skrbi glede medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (zlasti z zaviralci CYP3A4 in CYP2C19) in možnosti povečanega tveganja za neželene učinke je Odbor pri bolnikih, ki uporabljajo zdravila, ki zavirajo omenjena encima, predlagal zmanjšanje odmerka na 50 mg dvakrat na dan.

Ob upoštevanju majhnih koristi cilostazola in obstoječih zadržkov glede varnosti Odbor meni, da je treba uporabo cilostazola omejiti na tiste bolnike, ki bi imeli od zdravljenja največ koristi, tj. na bolnike, pri katerih spremembe življenjskega sloga (prenehanje kajenja in programi telesne dejavnosti) ter drugi primerni ukrepi niso imeli zadovoljivega učinka. Primernost zdravljenja s cilostazolom je treba skrbno preučiti skupaj z drugimi možnostmi zdravljenja, kot je na primer revaskularizacija.

Na zahtevo odbora CHMP je bil februarja 2013 sklican sestanek *ad hoc* svetovalne strokovne skupine. Strokovnjaki so najprej razpravljali o trenutnem standardnem pristopu h kliničnemu zdravljenju periferne arterijske okluzivne bolezni (PAOB), značilnostih bolnikov, zdravljenih s cilostazolom, in kliničnem pomenu koristi cilostazola. Strokovnjaki so menili, da ima cilostazol koristne učinke pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo, ki jim preprečuje izvajanje programa telesne dejavnosti, tako da jim pomaga prek „prve ovire“, da lahko nato s telesno dejavnostjo nadalje podaljšujejo prehojeno razdaljo. Strokovnjaki so potrdili, da so koristi zdravil, ki vsebujejo cilostazol, majhne, vendar klinično pomembne in zadostne, da lahko nekateri bolniki znova postanejo samostojni in začnejo program rehabilitacije. Vsi so se strinjali, da je treba po treh mesecih preučiti odziv bolnika in nadaljevati zdravljenje samo, če je ta pozitiven. Strokovnjaki so potrdili, da so pri nekaterih bolnikih pogosto opazili blažje neželene dogodke, noben strokovnjak pa ni opazil resnejših neželenih učinkov. Strokovna skupina je upoštevala spontana poročila o krvavitvah pri sočasni uporabi z enim ali več antiagregacijskimi zdravili, vendar je zaradi odsotnosti dokazov iz objavljenih s placebom nadzorovanih študij menila, da ni razloga za skrb. So pa strokovnjaki potrdili, da obstaja tveganje za krvavitve pri tritirnem zdravljenju, ki se mu je zato treba izogniti (cilostazol in dve antiagregacijski zdravili). Strokovnjaki so se strinjali, da je študija CASTLE imela nekaj pomanjkljivosti (vključno s predčasnim zaključkom in visoko stopnjo prekinitve zdravljenja, omejitvami v nekaterih skupinah bolnikov, izločanjem bolnikov z visokim tveganjem in zdravniškim pregledom v šestmesečnem obdobju), vendar pa so bile nekatere pričakovane glede na tako dolgo trajanje študije IV. faze. Strinjali so se, da je bilo poročil o neželenih dogodkih manj, kot so pričakovali. Strokovnjaki so menili, da so bolniki, ki so bili vključeni v študijo, dobro odražali populacijo v resničnem življenju, zato so jih rezultati študije povsem pomirili, strinjali pa so se tudi, da je cilostazol izkazal stabilen trend varnosti, ki je bila primerljiva s placebom pri vseh pomembnejših kardiovaskularnih opazovanih dogodkih. Kljub *post hoc* analizi je dejstvo, da je bila stopnja resnih neželenih srčnih dogodkov, ki so trenutno odobreni v študijah novih zdravil (kardiovaskularna smrt, srčni infarkt brez smrtnega izida in možganska kap), statistično znatno nižja v skupini, ki je prejela zdravilo, močan dokaz o kardiovaskularni varnosti. Skupina je menila, da je mogoče v praksi izključiti bolnike z visokim kardiovaskularnim tveganjem, s čimer bi omejili tudi tveganje za medsebojno delovanje z antiagregacijskimi zdravili (ker večina bolnikov iz te skupine prejema dvotirno antiagregacijsko zdravljenje). Skupina je podprla predlog imetnikov dovoljenj za promet z zdravili, naj se pri nekaterih podskupinah bolnikov priporoči zmanjšanje odmerka na 50 mg dvakrat na dan. Na splošno je skupina menila, da bi zdravilo lahko imelo koristi pri majhni skupini bolnikov z nizkim tveganjem za sočasne

kardiovaskularne bolezni ali intermitentno klavdikacijo, ki jim preprečuje, da bi začeli telesno dejavnost, in pri bolnikih, ki niso primerni za revaskularizacijo.

Na podlagi pregleda vseh razpoložljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti cilostazola ter zaključkov s sestanka *ad hoc* strokovne skupine je CHMP predlagal več ukrepov, ki vključujejo omejitve indikacije na „zdravljenje druge izbire pri bolnikih, pri katerih spremembe življenjskega sloga (vključno s prenehanjem kajenja in [nadzorovanimi] programi telesne dejavnosti) in drugi primerni ukrepi niso zadovoljivo izboljšali simptomov intermitentne klavdikacije□ ter tri nove kontraindikacije – pri bolnikih, ki imajo v anamnezi hudo tahiaritmijo, pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo dva ali več drugih antiagregacijskih/antikoagulacijskih zdravil, in pri bolnikih z nestabilno angino pectoris, srčnim infarktom v zadnjih šestih mesecih ali koronarno intervencijo v zadnjih šestih mesecih.

Priporočil je tudi natančnejše spremljanje uspešnosti zdravljenja po treh namesto šestih mesecih in prekinitve zdravljenja s cilostazolom, kadar je učinek zdravljenja nezadosten. Poleg tega lahko cilostazol predpišejo samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolnikov z intermitentno klavdikacijo, potem ko skrbno preučijo ustreznost zdravljenja s cilostazolom in druge možnosti zdravljenja, kot je na primer revaskularizacija.

Za zmanjšanje tveganja za vpliv drugih zdravil na presnovo cilostazola so bila v povzetek glavnih značilnosti zdravila vključena dodatna opozorila, poleg tega pa je sedaj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce CYP3A4 ali 2C19, priporočeno zmanjšanje odmerka na 50 mg dvakrat na dan.

Okrepiti je treba farmakovigilančne dejavnosti, v okviru katerih je treba vsakih šest mesecev predložiti posodobljeno poročilo o varnosti zdravila (PSUR) s poudarkom na kardiovaskularnih neželenih dogodkih in krvavitvah ter uporabi, ki ni skladna z odobrenimi indikacijami.

Za zagotovitev seznanjenosti zdravstvenih delavcev z ustrežno indikacijo za uporabo zdravila je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal naslednje ukrepe: aktivno obveščanje zdravnikov prek spletne strani družbe Otsuka Europe ter ponovno usposabljanje ekip za posredovanje zdravstvenih informacij in prodajnih ekip v državah, v katerih se trži cilostazol. CHMP je odobril neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem (DHPC – Dear Healthcare Professional Communication), da se jim v najkrajšem možnem času sporoči izid tega pregleda.

Da bi ocenili učinkovitost omenjenih ukrepov, je CHMP odobril dve študiji uporabe zdravila. V prvi študiji bodo pridobili osnovne podatke za opredelitev značilnosti novih uporabnikov cilostazola in trajanja uporabe ter vzorcev prekinitve zdravljenja. Cilj študije bo tudi količinsko opredeliti uporabo, ki ni skladna z odobrenimi indikacijami, opisati vzorce odmerjanja in opredeliti specializacije zdravnikov, ki predpisujejo cilostazol. Cilj druge študije bo na podlagi primerjave z osnovnimi podatki oceniti, ali so predlagane spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, izobraževalne pobude in drugi sprejeti ukrepi za zmanjšanje tveganja učinkoviti v smislu zmanjšanja uporabe, ki ni skladna z odobrenimi indikacijami, in upoštevanja povzetka glavnih značilnosti pri predpisovanju zdravila. Protokol študij je odobril CHMP.

Poleg tega se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom strinjal, da bo izvedel študijo mehanizma delovanja za razjasnitev vpliva cilostazola v kombinaciji z aspirinom ali klopidoogrelom na agregacijo trombocitov in posledično na čas krvavitev. V njej bodo ocenjevali čas krvavitev med zdravljenjem s cilostazolom, daljšim od dopustnega, ki bo določen v protokolu, nato pa bodo po predložitvi končnega poročila o študiji sprejeti primerni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Razmerje med tveganji in koristmi

Odbor je zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo cilostazol in se uporabljajo za izboljšanje najdaljše prehojene razdalje in najdaljše razdalje, prehojene brez bolečin, pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo (IK), ki nimajo bolečin med mirovanjem in ne kažejo znakov odmiranja perifernih tkiv (periferne arterijske bolezni (PAB) v II. stadiju glede na klasifikacijo po Fontainu), v normalnih pogojih uporabe ostaja pozitivno, če se upoštevajo dogovorjene omejitve, opozorila, spremembe informacij o zdravilu in ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo cilostazol;
- Odbor je preučil vse podatke, ki so jih imetniki dovoljenj za promet z zdravili podali v obliki pisne dokumentacije in ustnih obrazložitvev, ter ugotovitve s sestanka *ad hoc* strokovne svetovalne skupine;
- Odbor je preučil vse podatke o neželenih učinkih zdravila in podatke iz kliničnih študij, povezane s cilostazolom; še zlasti podatke o kardiovaskularnih dogodkih in krvavitvah. Čeprav podatki iz kliničnih preskušanj niso potrdili upravičenosti zadržkov glede varnosti, ki so jih sprožila spontana sporočila o neželenih učinkih, je CHMP zaključil, da tveganja za krvavitve in nekatere kardiovaskularne dogodke, ki vključujejo tahiaritmije, pri bolnikih s povečanim tveganjem ni mogoče izključiti. CHMP je zaključil tudi, da je bilo tveganje za krvavitve večje pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni z dvema ali več drugimi antiagregacijskimi ali antikoagulacijskimi zdravili. Odbor meni, da zaradi načina presnove cilostazola obstaja možnost medsebojnega delovanja, ki bi lahko povečalo tveganja, povezana s cilostazolom;
- ob upoštevanju zgoraj navedenih zadržkov glede varnosti je Odbor določil več ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki vključujejo spremembe informacij o zdravilu, s katerimi bi spremenili besedilo tako, da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, srčne dogodke in morebitno medsebojno delovanje zdravil (kontraindikacija pri bolnikih s povečanim tveganjem, priporočena prilagoditev odmerka, okrepitev opozoril za zagotovitev ustreznosti zdravljenja s cilostazolom). CHMP je odobril uvedbo ukrepov, s katerimi bi zagotovili seznanjenost zdravstvenih delavcev s pogoji uporabe zdravila. Poleg tega je Odbor odobril tudi študijo uporabe zdravila za opredelitev značilnosti novih uporabnikov cilostazola in trajanja uporabe ter vzorcev prekinitev zdravljenja ter nadaljnjo študijo za oceno učinkovitosti sprejetih ukrepov za zmanjšanje tveganja;
- Odbor meni, da so koristi cilostazola majhne, vendar pa so pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo opazili statistično pomembno izboljšanje prehojene razdalje v primerjavi s placebom;
- Odbor meni, da bi cilostazol pri nekaterih bolnikih lahko izkazal klinično pomembne koristi; vendar pa je zaradi obstoječih zadržkov glede varnosti Odbor presodil, da je treba uporabo omejiti na tiste bolnike, ki se ne odzovejo na zdravljenje s spremembami življenjskega sloga, in priporočil nadaljevanje zdravljenja samo pri tistih bolnikih, pri katerih je v prvih treh mesecih opazen pomemben odziv;
- na podlagi naštetega je Odbor zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo cilostazol, v normalnih pogojih uporabe pozitivno samo za zdravljenje druge izbire pri bolnikih, pri katerih spremembe življenjskega sloga in drugi primerni ukrepi niso zadovoljivo izboljšali simptomov intermitentne klavdikacije, in samo če so upoštevani odobreni ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki vključujejo spremembe informacij o zdravilu.

Zato je CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo cilostazol, navedenimi v Prilogi I, skladno s spremembami povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III, ter s pogoji, navedenimi v Prilogi IV.