

Приложение II

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешенията за употреба**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за лекарствените продукти, съдържащи триметазидин (вж. Приложение I)

Триметазидин (ТМЗ) (*trimetazidine*) е метаболитен агент, чиято цел е да защитава срещу исхемия, като увеличава глюкозния метаболизъм спрямо този на масните киселини. Механизмът му на действие е отчасти резултат от ефекта му върху клетъчния метаболизъм. Чрез намаляването на оксидацията на масните киселини на нивото на 3-кетоацилния коензим А тиолаза, той благоприятства глюкозната оксидация, която подобрява употребата на клетъчните енергийни резерви в случай на исхемия. Триметазидин няма хемодинамични ефекти върху кръвното налягане или сърдечната честота.

Лекарствените продукти, съдържащи триметазидин, са показани за профилактично лечение на стенокардни кризи, помощно симптоматично лечение на световъртеж и шум в ушите и за допълнително лечение при отслабване на остротата на зрението и нарушения на зрителното поле, дължащи се на съдови причини.

Съдържащите триметазидин лекарствени продукти са одобрени в 21 държави-членки на Европейския съюз. Те са разрешени за първи път във Франция през 1978 г. и се предлагат в три различни фармацевтични форми в ЕС: 20 mg таблетки, 20 mg/ml перорален разтвор и таблетки 35 mg с модифицирано освобождаване (MR).

На 22 април 2011 г. съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО Франция иска становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) относно това, дали разрешението за употреба на лекарствени продукти, съдържащи триметазидин, трябва да бъде запазено, изменено, спряно или оттеглено, въз основа на увеличаване брой съобщения за случаи на Паркинсон.

Трябва да се отбележи, че цялата представена и оценена информация във връзка с това сезиране е нова информация, получена след първото разрешаване на триметазидин.

ЕФИКАСНОСТ

Стенокардия

Клиничният опит с триметазидин датира от началото на 70-те години.

CHMP разгледа всички изследвания, представени за това показание. Въпреки това проучването TRIMPOL-II (2001 г.), проучването на Sellier (2003 г.) и ревизираните данни от проучването VASCO (2011 г.) предоставят факти в подкрепа на прибавянето на показание за употреба на триметазидин при симптоматични пациенти със стенокардия. Тези данни поддържат ефикасността на триметазидин като допълнение към бета-блокери. Освен това се счита, че двете проучвания на Manchanda (1997 и 2003 г.) и четири други по-малки проучвания поддържат ефикасността на триметазидин при употребата му заедно с калциеви антагонисти (КА).

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 426 пациенти (TRIMPOL-II) триметазидин (60 mg/дневно), добавен към метопролол 100 mg дневно (50 mg два пъти дневно) в продължение на 12 седмици, подобрява статистически значимо параметрите при тест с обременяване и клиничните симптоми в сравнение с плацебо: обща продължителност на теста +20,1 s, $p = 0,023$; общо работно натоварване +0,54 METs, $p = 0,001$; време, в което се появява 1-mm ST-сегментна депресия +33,4 s, $p = 0,003$; време до появата на стенокардията +33,9 s, $p < 0,001$; стенокардни атаки за седмица -0,73, $p = 0,014$ и

седмична консумация на бързодействащи нитрати, $-0,63$, $p=0,032$, без хемодинамични промени.

TRIMPOL-II показва, че триметазидин значително подобрява работния капацитет и предизвиканата от усилие миокардна исхемия, когато се прибавя към метопролол. Трябва да се отбележи, че при провеждане на проучването е използван протоколът на Vguse, за който се знае, че подценява лечебния ефект на медикаментите в сравнение с модифицирания протокол на Vguse. Оттук следва, че резултатите от проучването подценяват степента на ефекта на триметазидин. Въпреки че методологията, следвана от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ), може да бъде разглеждана като не напълно съобразена с приетите понастоящем стандарти, това не изглежда да е повлияло очевидно върху резултатите от проучването. Всички анализи показват благоприятен ефект на триметазидин в комбинация с метопролол върху толерантността към усилие, миокардна исхемия и клинични симптоми. Последващите (*post-hoc*) анализи на проучването, проведено при 298 пациенти, които получават триметазидин в комбинация предимно с метопролол, са в съответствие и е счтено за полезно да се оцени по-добре ефектът на триметазидин в популация пациенти, за които често е трудно да бъдат лекувани с хемодинамично активни агенти. Важно е да се отбележи, че ефикасността е потвърдена при пациенти, приемащи максимална доза метопролол, както и при пациенти с рецидивираща стенокардия.

Целта на проучването Sellier (2003 г.) е да оцени ефикасността на комбинирането с триметазидин MR 70 mg дневно при пациенти, страдащи от стенокардия, които са недостатъчно добре контролирани при прилагане на 50 mg дневно атенолол след двумесечно лечение. В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено в продължение на 8 седмици при 223 пациенти, които приемат 50 mg атенолол един път дневно, е приложена допълнително една таблетка триметазидин с модифицирано освобождаване от 35 mg (два пъти дневно). В резултат 12 часа след приема на лекарството се получава значително повишение ($+34,4$ s, $p=0,03$) във времето за появяване на 1-mm депресия на ST-сегмента при теста с обременяване при подгрупа от пациенти ($n=173$) в сравнение с плацебо. Освен това е видна значителна разлика във времето до поява на стенокардия ($p = 0,049$). Не е открита значима разлика между групите за други вторични крайни точки (продължителност на натоварването, цялостно работно натоварване и клинични крайни точки).

За да се прояви полза по отношение дневните епизоди от стенокардия, е важно подходящо да се оцени изходното появяване на стенокардията и сублингвалната употреба на нитрати и да се пресметне размерът на извадката на базата на очаквания лечебен ефект. Проучването Sellier върху тест с натоварване не е предварително планирано да оценява клинични ефекти. Счита се, че проучването е подходящо единствено с оглед да покаже ефикасността на триметазидин във връзка с първоначалната крайна точка, времето до поява на стенокардия, като не е намерена значима разлика между групите за други вторични крайни точки (обща продължителност на натоварването, общо работно натоварване и клинични крайни точки).

При 1962 пациенти, включени в тримесечно рандомизирано и двойно-сляпо проучване (проучване VASCO, 2011 г.) веднага след прилагане на атенолол 50 mg/дневно, са тествани две дозировки на триметазидин (70 mg/дневно и 140 mg/дневно). В обща популация, включваща безсимптомни и симптоматични пациенти, триметазидин не успява да демонстрира полза както по отношение на егOMETричните (обща продължителност на натоварването, време до поява на 1mm ST и време до начало на стенокардия), така и на клиничните крайни точки. При подгрупата на симптоматичните пациенти ($n= 1574$) обаче триметазидин (140 mg) значимо подобрява общата продължителност на натоварването ($+23,8$ s срещу $+13,1$ s при плацебо; $p=0,001$) и времето до поява на стенокардия ($+46,3$ s срещу $+32,5$ s при плацебо; $p=0,005$).

Проучването VASCO е проведено при симптоматични и безсимптомни пациенти с хронична исхемична болест на сърцето. По-малко от 50% от пациентите, включени в проучването VASCO, са имали хронична стабилна стенокардия въпреки вероятната коронарна болест на сърцето. Наличието на стабилна стенокардия е основен критерий за включване в проучването, тъй като идентифицира желаната популация за употребата на антистенокардни медикаменти. В действителност е добре известно, че пациенти с доказана коронарна болест на сърцето, които са безсимптомни, може да нямат индуцируема исхемия и че при тези пациенти антистенокардните лечения са неефикасни по отношение подобряване на капацитета на натоварване.

Проучването VASCO показва значима разлика върху ефекта по отношение на ергометричните параметри между триметазида в най-високата му дозировка (140 mg) и плацебо в групата на симптоматичните пациенти. Анализът, извършен от ПРУ, е повторен по независим начин от Италианските здравни институти (ISS). Той показва, че пациентите с хронична стабилна стенокардия, които приемат триметазидин като допълнение към атенолол, значимо подобряват толеранса си към натоварване ($p < 0,01$), времето до поява на 1 mm депресия на ST сегмента и времето до началото на стенокардията. Подобриенето в първоначалните крайни точки при прилагане на триметазидин е наблюдавано при сборния анализ на пациенти, които приемат 35 и 70 mg два пъти дневно и при анализа поотделно на пациентите, които приемат 35 mg два пъти дневно или 70 mg два пъти дневно.

Ефикасността на триметазидин е обобщена също в скорошен мета-анализ в мрежа, който включва 358 клинични изпитвания и 27 058 пациенти. Триметазидинът е с доказан ефект, много подобен на този на антистенокардните медикаменти, които не понижават сърдечната честота – никорандил, ранолазин, нитрати с удължено действие и дихидропиридинови, с по-малко от няколко секунди разлики в ергометричните параметри при проба с физическо натоварване (ETT). Ефикасността на триметазидин е демонстрирана в достатъчна степен като допълнителна терапия за краткосрочно и средносрочно (седмици/месеци) лечение на симптоматични пациенти със стенокардия, които са неподходящо или недостатъчно добре контролирани чрез антистенокардни терапии от първа линия.

СНМР счита, че преразгледаното показание е съгласувано с наличните в момента научни доказателства за триметазидин като допълнителна терапия и се поддържа от резултатите от изпитванията, които са получени след първоначалното разрешение и чието качество на методиката се счита за достатъчно добро, както и чрез мета-анализи, водещи до сходни заключения. Неотдавна проведени изследвания, проследяващи пациенти с коронарна болест на сърцето, показват, че повечето пациенти със стенокардия не получават подходяща антистенокардна терапия поради нетолериране на хемодинамичните промени или хронотропна некомпетентност. Поради това триметазидин като допълнителна терапия би представлявал незадължително (по избор) средство за лечение, което следва да се използва във връзка с антистенокардни лекарства от първа линия, особено при пациенти, при които не може да бъде достигнат оптимален контрол на симптомите с други антистенокардни медикаменти, прилагани като монотерапия, поради хемодинамична нетолерантност или хронотропна некомпетентност.

Отология – Ухо, нос и гърло (УНГ)

В отговор на искането на СНМР за преразглеждане на съотношението полза-риск за триметазидин (всички форми и дозировки) с УНГ показания, са представени или посочени като библиографска справка 9 клинични проучвания (Wayoff, 1984 г.; Sterkers, 2001 г.; Vitte, 2002 г.; Haguenaue, 1980 г.; Kluyskens, 1990 г.; Martini, 1990 г.; Morgon 1990 г.; Coyas 1990 г. и френско проучване на ушната мида от 2009 г., представено в подкрепа на

безопасността, след като не е постигната обективна ефикасност). Повечето включват пациенти с много хетерогенна патология с различна тежест на проявите при липсваща първоначална стратификация на тези патологии и с много ограничена продължителност на лечение (между 2 и 3 месеца), което не е в съгласие с изискваната от тези патологии необходимост от продължително лечение.

Пет от тези изследвания са проведени с плацебо, включително допълнителното проучване, публикувано през 1990 г. от Coyas. Всяко проучване обикновено включва множество цели (фармакодинамични или клинични оценки). Освен това при тях е налице смесване на УНГ патология и симптоматология с различна етиология като шум в ушите, различни видове световъртеж или глухота. Главните проучвания, контролирани с плацебо, са проучването Wayoff (шум в ушите, виене на свят, загуба на слух) и проучването Morgon (шум в ушите). Резултатите от тези проучвания, често представени като статистически в полза на триметазидин, са спорни основно поради методологически причини. Две допълнителни и по-скорошни проучвания са фокусирани върху виенето на свят, но изследователското естество на проучването Sterckers (2001 г.) и крайно ограничените популации (28 пациенти) не позволяват да се даде убедителна значимост на докладваните резултати. Освен това проучването Vitte (2002 г.) има същите методологически слабости като проучванията Wayoff и Morgon. Благоприятните резултати от въпросника „Опис на неудобствата при виене на свят“ (*Dizziness Handicap Inventory questionnaire*) са подсказани от малките проучвания Sterckers и Vitte. Тези резултати са обобщени, без да се потвърди благоприятният ефект. Три проучвания са проведени като сравнение с бетахистин (Haguenauer, 1980 г.; Kluyskens, 1990 г.; Martini, 1990 г.), за да се демонстрира ползата от триметазидин при лечението на виенето на свят. Нито едно от тези три проучвания не е предварително определено като проучване за доказване на не по-малка ефикасност. По тази причина резултатите, които са представени в подкрепа на сходна ефикасност спрямо триметазидин, не са надеждни. Следователно всички тези елементи, които произлизат от данни след одобрението, не демонстрират съответно клинично подобрене от триметазидин за пациентите, страдащи от шум в ушите, виене на свят или загуба на слуха.

В заключение данните, представени за триметазидин във връзка с УНГ показания, не доказват в достатъчна степен съответна клинична полза за пациентите, които страдат от симптоматология, свързана с шум в ушите, световъртеж или загуба на слух и са били цел на терапевтични УНГ показания, както е посочено понастоящем в европейските разрешения за употреба. Проучванията подсказват ограничения на методологията в областта на УНГ и не потвърждават утвърдената методология за изследване чрез прилагане на основните статистически принципи на методологията на клинични изпитвания. От десетте представени проучвания девет не прилагат уместните методологически принципи, които понастоящем се изискват, за да се докаже ефикасност. Следователно, като се имат предвид тези методологически слабости, събраните данни са недостатъчни, за да се заключи, че триметазидин е демонстрирал задоволителна клинична полза като адювант при симптоматично лечение на виене на свят, шум в ушите или загуба на слух.

CHMP заключи, че ограничените данни от клиничните изпитвания, предоставени за УНГ показания, не поддържат напълно доказването на съответна полза от триметазидин при пациенти, страдащи от шум в ушите, световъртеж или загуба на слуха. Не могат да бъдат подкрепени нито регистрираните в момента показания, нито новопредставените показания.

Офталмология

В отговор на искането на CHMP за преразглеждане на съотношението полза-риск за триметазидин (всички форми и дозировки) за офталмологични показания, приложеният клиничен пакет съдържа девет проучвания. Осем от тях показват включване на пациенти,

които представляват твърде хетерогенна патология с различна тежест с липса на първоначална стратификация на тази патология и малка продължителност на лечението (между 2 и 6 месеца), като същевременно е известно, че тези патологии прогресират бавно и изискват продължително лечение. Тези патологии водят до ослепяване. Повечето клинични изпитвания с триметазидин са проведени с дозировка 20 mg, но в някои проучвания прилаганите дневни дозировки (20 mg и 40 mg/дневно) са по-ниски от препоръчаните в текущото разрешение за употреба (60 mg или 70 mg), което също е слабост на тези проучвания, особено при документирането на безопасността при регистрираните дозировки.

От деветте проучвания три са несравнителни (Guillaumat, 1982 г.; Millara, 1988 г.; Nowak, 2007 г.); три са сравнителни проучвания с краткотрайна продължителност (над 3 месеца), проведени при сравнение с продукти, употребявани по време на тези проучвания, напр. цинаризин, пиридоксилат, които вече не се считат от офталмолозите за възможна терапия за лечение или профилактика на болести на ретината или глаукома; две от проучванията са проведени с плацебо контрол (Couderc, 1984 г. и Aron-Rosa, 1988 г.). А последното проучване, което използва подходяща методология, е представено само с цел безопасност, тъй като обективна ефикасност не е постигната (France ARMD 2, 2008 г.).

Клиничните проучвания, които поддържат областта на офталмологията, страдат от значителни методологични недостатъци.

Несравнителният характер на три от тези проучвания, проведени при пациенти с разнородни очни разстройства, не позволява да се потвърди заключението за наличие на клинична полза.

Трите проучвания с краткотрайна продължителност (над 3 месеца), проведени срещу референтните продукти, актуални за времето си (напр. цинаризин, пиридоксилат), включват малък брой пациенти с много разнообразна или незадоволително дефинирана патология (n=19, n=24 и n=8, съответно за Cornand (1982 г.), Cordella (1982 г.) и Perdriel (1988 г.)). Освен това тези проучванията показват и други специфични слабости: проучването Cordella (срещу цинаризин) не включва интергрупово сравнение. Разнообразието от сравнения не е взето предвид при статистическия анализ и критериите не са представени йерархически, така че това сравнение не би могло да има доказателствена стойност. На последно място, електроретинографското проучване с единична доза пердриел (*Perdriel single dose electroretinographic study*, срещу пиридоксилат) употребява инжекцибилна интравенозна форма на триметазидин 20 mg, преди тя да е разрешена за употреба.

Най-скорошното проучване, проведено с 35 mg триметазидин, от 1999 г. (Франция, ARMD 2), е свързано с голям брой пациенти, контролирани в продължение на 3 до 5 години. Резултатите от него не показват клинична полза от триметазидин в сравнение с плацебо за предотвратяване на билатерализация на хороидална неоваскуларизация при пациенти, които страдат от свързана с възрастта макуларна дегенерация (ARMD).

Като се основава на данните, предоставени с оглед офталмологични показания, CHMP счита, че фактите не задоволяват изискванията и критериите за оценка на ефикасността, които понастоящем се прилагат за тези патологии. Представените данни, които сравняват ТМЗ с плацебо или друг референтен продукт, или се основават на помощни групи без база за сравнение, предоставят недостатъчно доказателство за клинична полза от триметазидин като помощно лечение за отслабване на остротата на зрението и нарушения на зрителното поле, дължащи се на съдови причини. CHMP заключи, че като се проследява преценката за всички тези проучвания, ефикасността на триметазида не е доказана при офталмологично показание.

БЕЗОПАСНОСТ

Френско проучване по предписание показва, че триметазидин е предписван при пациенти със сърдечно-съдови показания в 45,3% от случаите, с УНГ показания в 30% от случаите и с офталмологични показания в 0,4% от случаите. В 24,3% от случаите показанието е неизвестно. Пациентите със сърдечно-съдов профил са значително по-стари (средна възраст: 74,8 години), отколкото пациентите с офталмологичен и УНГ профил (70,3 години и 63,5 години, съответно).

Най-важната установена сериозна нежелана лекарствена реакция е свързана със синдрома на Паркинсон и свързаните с него симптоми. Този риск е установен от данни след разрешаването и в литературата въз основа на: категорично оттегляне на симптомите на Паркинсон след само един отказ на прием от ТМЗ, определена репровокация, значимо завишаване на съвместното предписване на антипаркинсонови лекарства в групата с ТМЗ в сравнение с контролната група (IMS проучване) и значимо по-висок брой пациенти, които започват прием на антипаркинсонови лекарства след въвеждането на ТМЗ в сравнение с контролната група (IMS проучване).

Въз основа на данни от продажбите най-застрашена е популацията на пациентите на възраст над 75 години, както и тази на лекуваните за много дълъг период от време, главно при кардиологични показания.

Процентът на съобщенията за синдром на Паркинсон, вероятно свързан с употребата на триметазидин, е постоянен във времето през последните 8 години, въпреки че от 2007 г. нараства броят на съобщенията за спонтанен Паркинсонов синдром и свързани с него симптоми.

Потвърдено е, че екстрапирамидните симптоми, съобщени при болни, приемащи ТМЗ, имат ограничено преобладаване (разпространение 0,36/100 000 на година) и обикновено са обратими след прекратяване на приема на ТМЗ. При някои пациенти обаче симптомите са само частично обратими след отменянето на ТМЗ и връзката на ТМЗ с някои от случаите с необратими симптоми не може да се изключи.

Като взема предвид всички налични в момента данни, СНМР заключи, че лекарствата, съдържащи триметазидин, следва да бъдат противопоказани при пациенти с Паркинсонова болест, симптоми на паркинсонизъм, тремор, синдром на неспокойните крака и други двигателни нарушения. В допълнение, кратката характеристика на продукта трябва да бъде изменена с оглед да включва предупреждение, че триметазидин може да предизвика паркинсонизъм, както и по отношение на диагностицирането и лечението му. Счита се, че тези промени са подходящи за управление на риска от симптоми на паркинсонизъм и тремор.

При пациентите в старческа възраст може да има повишено излагане на триметазидин, дължащо се на понижена бъбречна функция, свързана с възрастта. Популационните фармакокинетични данни показват, че сериозни нежелани събития са по-чести при лекувани пациенти в старческа възраст с висока плазмена концентрация на триметазидин. Проучването Emeriau PK показва висока плазмена концентрация на триметазидин при възрастни пациенти, получаващи обичайната доза от 35 mg два пъти дневно. В съответствие с това, кратката характеристика на продукта е изменена с оглед да включва информация за дозите при пациенти в старческа възраст и при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс [30-60] ml/min). В допълнение, с ПРУ е съгласувано фармакокинетично проучване за изследване ефектите на бъбречното увреждане и възрастта върху показателите за безопасност на триметазидин.

Като отчете всички налични понастоящем данни, СНМР заключи, че лекарствените продукти, съдържащи триметазидин, следва да бъдат противопоказани при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Някои нови възможни, много редки и обратими нежелани ефекти са изтъкнати при процедурата на сезиране, включително тромбоцитопения, агранулоцитоза и чернодробна дисфункция, включени са в плана за управление на риска (ПУР) и са отразени в съответните раздели на кратката характеристика на продукта.

Предложеното многоцентрично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано дългосрочно проучване за оценка при пациенти след перкутанна коронарна интервенция (PCI) и проспективно сравнително кохортно проучване за оценяване на преобладаването на екстрапирамидни синдроми (ExtraPyramidal Syndromes, EPS) при пациенти, получаващи триметазидин, могат да бъдат подходящи за премахване на опасенията относно дълготрайната ефикасност и безопасността на триметазидин.

СНМР е изискал проучване за безопасността след разрешение (PASS), за да бъдат разгледани всички важни, потенциални и вече установени рискове, особено паркинсонизъм, както и проучване за употребата на лекарството, за да се проследи дали мерките за минимизиране на риска, въведени като резултати от процедурата на отнасяне са ефективни.

Общо заключение

СНМР като цяло взема решение, че след оценяване на новите данни, които са на разположение, ползите продължава да бъдат по-големи от рисковете при пациенти със стенокардия, но лечението трябва да се ограничи до добавка към съществуващото лечение при пациенти, които не са задоволително контролирани с други антистенокардни медикаменти или имат непоносимост към тях. Новопредложената формулировка за показание при стенокардия е съгласувана с оценяваните, налични до момента данни за ефективност и безопасност. Що се отнася до другите две показания за симптоматично лечение на шум в ушите, световъртеж и нарушения в зрителното поле, СНМР заключи, че като се имат предвид новите данни за безопасност и много ограничената ефикасност, с които се разполага, ползите вече не превъзхождат рисковете при нормални условия на употреба и поради това тези терапевтични показания трябва да бъдат премахнати.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс [30-60] ml/min) препоръчителната доза е добавена в кратката характеристика на продукта. Пациентите в старческа възраст може да бъдат изложени на повишено ниво на триметазидин поради свързаното с възрастта понижение на бъбречната функция. Титрирането на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се изпълни с повишено внимание. Като се имат предвид всички налични понастоящем данни, СНМР заключи, че триметазидин следва да бъде противопоказан при пациенти с болест на Паркинсон, симптоми на паркинсонизъм, тремор, синдром на неспокойните крака и други двигателни разстройства, както и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

СНМР изрази съгласие, че триметазидин може да причини или влоши симптоми на паркинсонизъм (тремор, акинезия, хипертония), за които трябва редовно да се проверява, особено при пациенти в старческа възраст. При съмнителни случаи пациентите следва да бъдат насочвани към невролог за съответните изследвания. Появата на двигателни нарушения, например симптоми на паркинсонизъм, синдром на неспокойните крака, тремор, нестабилна походка, следва да доведе до окончателно оттегляне на триметазида. Тези случаи са с ограничено разпространение и обикновено са обратими след прекратяване на лечението. При по-голямата част от пациентите, които се възстановяват, симптомите изчезват в рамките на четири месеца след оттеглянето на триметазидин. Ако паркинсоновите симптоми продължават повече от четири месеца след спиране на лекарството, следва да се търси становище на невролог. Трябва да се внимава, когато се предписва триметазидин на

пациенти, при които се очаква умерено повишена експозиция поради бъбречно увреждане или при пациенти на възраст над 75 години.

СНМР одобрява съобщение, директно съобщение за медицинските специалисти (DHPC), за да се съобщят резултатите от настоящото преразглеждане.

СНМР одобри също необходимостта от протокол за оценка на ефекта от бъбречното увреждане и възрастта върху фармакокинетиката на триметазидин за провеждане на проучването. Освен това е съгласувано проучване за безопасността след разрешаване (PASS), което ще разгледа всички важни, потенциални и вече установени рискове, особено паркинсонизъм, както и проучване за използването на лекарството, за да се провери сътрудничеството на лекарите, предписващи лекарството по отношение на стеснените показания след промените в разрешението за употреба.

Съотношение полза-риск

Следователно, Комитетът заключи, че съотношението полза-риск на съдържащите триметазидин лекарствени продукти в добавка към терапия за симптоматично лечение на пациенти със стабилна стенокардия, които са недостатъчно контролирани от първа линия антиангинозна терапия или имат непоносимост към нея, остава положително при нормални условия, при спазване на одобрените ограничения, предупреждения, промени в информацията за продукта, допълнителните дейности за проследяване на лекарствената безопасност и мерки за минимизиране на риска. По отношение на другите две показания за симптоматично лечение на шум в ушите, световъртеж и нарушения в зрителното поле СНМР заключи, че с оглед на новите налични данни за безопасност и много ограничена ефикасност, ползите вече не надвишават рисковете при нормални условия на употреба и затова тези терапевтични показания следва да бъдат отменени.

Основания за изменение на условията на разрешението за употреба

Като има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 31 от Директива 2001/83/ЕО;
- Комитетът преразгледа всички представени налични данни от клинични проучвания, публикувана литература и опит след разрешаване относно безопасността на съдържащите триметазидин лекарствени продукти, особено по отношение на синдрома на Паркинсон и свързаните с това случаи. Комитетът заключи, че триметазидин е свързан с появата на синдром на Паркинсон, както и свързаните с него симптоми.
- Комитетът също така взе предвид натрупващите се данни за ефективност и безопасност, представен при показания за профилактично лечение на стенокардни пристъпи, за спомагателно симптоматично лечение на световъртеж и шум в ушите и за спомагателно лечение при намалена зрителна острота и нарушения в зрителното поле поради съдови причини.
- Комитетът счита, че ползите продължават да бъдат по-големи от рисковете при пациенти със стенокардия, но лечението трябва да се ограничава до добавяне към съществуващото лечение при пациенти, които не са задоволително контролирани с други антистенокардни лекарства или имат непоносимост към тях.
- По отношение на показанията за симптоматично лечение на шум в ушите, световъртеж и нарушения на зрителното поле, СНМР заключи, че с оглед на наличните нови данни за безопасност и много ограничена ефикасност, ползите вече не надвишават рисковете при нормални условия на употреба и следователно настоящите терапевтични показания следва да бъдат премахнати.

- Предвид наличните към момента данни за безопасност, Комитетът заключи, че триметазидин следва да бъде противопоказан при пациенти с болест на Паркинсон, симптоми на паркинсонизъм, тремор, синдром на неспокойните крака и други двигателни нарушения, както и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30ml/min).
- Комитетът посочи също, че триметазидин може да причини или да влоши симптомите на паркинсонизъм (тремор, акинезия, хипертония). Появата на двигателни нарушения, например симптоми на паркинсонизъм, синдром на неспокойните крака, тремор, нестабилност в походката, би трябвало да доведе до окончателно оттегляне на триметазидин. Тези случаи имат ограничено разпространение и обикновено са обратими след прекратяване на лечението. Трябва да се внимава, когато се предписва триметазидин на пациенти, при които се очаква повишена експозиция, например пациенти с умерено бъбречно увреждане и при пациенти над 75 години.

Следователно, Комитетът заключи, че съотношението полза-риск за съдържащите триметазидин лекарствени продукти при нормални условия на употреба, при спазване на одобрените ограничения, предупреждения, промени в информацията за продукта, допълнителните дейности за проследяване на лекарствената безопасност и мерки за минимизиране на риска, остава положително само като допълнителна терапия за симптоматично лечение на пациенти със стабилна стенокардия, които са незадоволително контролирани с антистенокардни лекарства от първа линия или имат непоносимост към тях.