

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících trimetazidin (viz příloha I)

Trimetazidin je metabolická látka působící jako ochrana před ischemií, a to zvýšením metabolismu glukózy v poměru k metabolismu mastných kyselin. Mechanismus působení je částečně důsledkem jeho účinku na buněčný metabolismus. Snížením oxidace mastných kyselin na úrovni 3-ketoacyl koenzym A thiolázy napomáhá trimetazidin oxidaci glukózy, čímž v případě ischemie zlepšuje využití energetických zásob buněk. Na krevní tlak ani na tepovou frekvenci trimetazidin hemodynamicky nepůsobí.

Léčivé přípravky obsahující trimetazidin jsou indikovány v rámci profylaktické léčby krize při angině pectoris, jako podpůrná symptomatická léčba vertiga a tinnitu a podpůrná léčba poklesu zrakové ostrosti a poruch zrakového pole z cévních příčin.

Léčivé přípravky obsahující trimetazidin jsou registrovány v 21 členských státech Evropské unie. Poprvé byly registrovány v roce 1978 ve Francii a v rámci EU jsou k dispozici ve třech lékových formách: 20 mg tablety, 20 mg/ml perorální roztok a 35mg tablety s řízeným uvolňováním.

Dne 22. dubna 2011 požádala Francie výbor CHMP, aby vydal stanovisko podle článku 31 směrnice 2001/83/ES ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující trimetazidin zachována nebo by měla být s ohledem na zvýšený počet hlášení Parkinsonovy choroby pozměněna, pozastavena nebo stažena.

Je třeba poznamenat, že všechny údaje předložené a hodnocené v rámci tohoto přezkoumání jsou nové údaje získané po prvním udělení registrace trimetazidinu.

ÚČINNOST

Angina pectoris

Klinické zkušenosti s trimetazidem se datují do začátku 70. let 20. století.

Výbor CHMP vzal v úvahu všechny studie, jež byly v této indikaci předloženy. Studie TRIMPOL-II (2001), studie Sellier (2003) a revidovaná data ze studie VASCO (2011) však poskytují doklady na podporu indikace trimetazidinu jako doplňkového léčiva ke stávající terapii u symptomatických pacientů s anginou pectoris. Tyto údaje potvrzují účinnost trimetazidinu jako léčiva přidaného ke stávající terapii betablokátory. Také dvě studie, které provedli Manchanda a kol. (1997 a 2003), a čtyři menší studie se považují za podpůrné při prokazování účinnosti trimetazidinu jako doplňkového léčiva při stávající terapii pomocí blokátorů vápníkových kanálů.

Ve studii TRIMPOL II, což byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie zahrnující 426 pacientů, zlepšil ve srovnání s placebem trimetazidin (60 mg/den) přidaný k metoprololu 100 mg denně (50 mg podávaných dvakrát denně) po dobu 12 týdnů statisticky významně parametry zátěžových testů a klinické příznaky: celková doba zátěže + 20,1 s, $p = 0,023$, celková zátěž + 0,54 MET, $p = 0,001$, čas do deprese ST segmentu o 1 mm + 33,4 s, $p = 0,003$, čas do nástupu anginy pectoris + 33,9 s, $p < 0,001$, počet ataků anginy pectoris za týden +0,73, $p = 0,014$, a spotřeba krátkodobě působících nitrátů za týden - 0,63, $p = 0,032$, bez hemodynamických změn.

Studie TRIMPOL-II prokázala, že trimetazidin jako doplněk metoprololu významně zlepšuje zátěžovou kapacitu a zátěž navozenou myokardiální ischemií. Je třeba poznamenat, že studie byla provedena s použitím Bruceova protokolu, o němž je známo, že oproti modifikovanému Bruceovu protokolu

podhodnocuje léčebný účinek léčiva. Pokud jde o velikosti účinku trimetazidinu, lze tedy výsledky studie považovat za konzervativní. Ačkoli metodiku, kterou se řídil držitel rozhodnutí o registraci, lze považovat za metodiku, která přesně neodpovídá současným akceptovaným standardům, nezdá se, že je interpretace výsledků studie ovlivněna nějakým výraznějším zkreslením, a všechny analýzy prokazují prospěšný účinek trimetazidinu v kombinaci s metoprololem na toleranci zátěže, myokardiální ischemii a klinické příznaky. Post-hoc analýza studie zahrnující 298 pacientů, kteří dostávali trimetazidin většinou v kombinaci s metoprololem, je s těmito výsledky v souladu a lze ji považovat za užitečnou z hlediska lepšího hodnocení účinku trimetazidinu u populace pacientů, u kterých je často léčba přípravky ovlivňujícími hemodynamiku obtížná. Je důležité, že účinnost byla potvrzena u pacientů užívajících maximální dávku metoprololu i u pacientů s rekurentní anginou pectoris.

Cílem Sellierovy studie (2003) bylo posoudit účinnost kombinace trimetazidinu 70 mg/den s řízeným uvolňováním u pacientů trpících anginou pectoris, u nichž nebylo při užívání 50 mg/den atenololu dosaženo po dvou měsících léčby dostatečné kontroly. V této dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, v níž bylo randomizováno 223 pacientů a v rámci které byla k 50 mg atenololu (podávanému jednou denně) přidána po dobu 8 týdnů jedna 35mg tableta trimetazidinu s řízeným uvolňováním (podávaná dvakrát denně), došlo 12 hodin po užití léčiva v zátěžových testech u podskupiny pacientů (n = 173) ve srovnání s placebem k významnému prodloužení času do deprese ST segmentu o 1 mm (+ 34,4 s, p = 0,03). Byl zaznamenán také významný rozdíl v čase do nástupu anginy pectoris (p = 0,049). U ostatních sekundárních parametrů (celková doba zátěže, celková zátěž a klinické parametry) nebyly mezi jednotlivými skupinami zjištěny významné rozdíly.

K prokázání přínosu u denních epizod anginy pectoris je třeba správným způsobem vyhodnotit výchozí výskyt anginy pectoris a sublingvální užívání nitrátů a vypočítat velikost vzorku na základě očekávaného léčebného účinku. Sellierova studie byla zaměřena na fyzickou zátěž a nebyla primárně navržena pro hodnocení klinických parametrů. Proto lze na tuto studii pohlížet pouze jako na doklad účinnosti trimetazidinu vzhledem k primárnímu hodnocenému parametru – času do nástupu anginy pectoris, protože u dalších hodnocených parametrů – celkové doby zátěže, celkové zátěže a klinických parametrů – nebyly mezi jednotlivými skupinami zjištěny žádné významné rozdíly.

Ve studii VASCO (2011) – tříměsíční, randomizované, dvojitě zaslepené studii zahrnující 1 962 pacientů – byly ve srovnání s placebem testovány dvě dávky trimetazidinu (70 mg/denně a 140 mg/denně) jako doplněk k atenololu 50 mg/denně. V celkové populaci, zahrnující jak asymptomatické, tak symptomatické pacienty, nebyl přínos trimetazidinu prokázán ani u ergometrických parametrů (celková doba zátěže, čas do nástupu deprese ST segmentu o 1 mm a čas do nástupu anginy pectoris), ani u klinických parametrů. Ve skupině symptomatických pacientů (n = 1 574) však trimetazidin (140 mg) významně zlepšil celkovou dobu zátěže (+ 23,8 s oproti + 13,1 s u placeba, p = 0,001) i čas do nástupu anginy pectoris (+ 46,3 s oproti + 32,5 s s placebem, p = 0,005).

Studie VASCO zahrnovala jak symptomatické, tak asymptomatické pacienty s chronickou ischemickou chorobou srdeční. Z pacientů zařazených do studie VASCO trpělo i přes pravděpodobné onemocnění koronárních tepen chronickou stabilní anginou pectoris méně než 50 % osob. Přítomnost stabilní anginy pectoris je stěžejním kritériem pro zařazení do studie, protože identifikuje cílovou populaci pro užívání antianginózních léčiv. Je známo, že pacienti s prokázaným onemocněním koronárních tepen, kteří jsou asymptomatictí, nemusejí mít inducibilní ischemii a že u těchto pacientů je léčba antianginózními přípravky v rámci zvyšování kapacity fyzické zátěže neúčinná.

Studie VASCO prokázala ve skupině symptomatických pacientů významný rozdíl mezi účinkem nejvyšší dávky trimetazidinu (140 mg) a placeba na ergometrické parametry. Analýza provedená držitelem rozhodnutí o registraci byla nezávisle opakována italskými zdravotními ústavami (ISS). Z této analýzy vyplynulo, že u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris zlepšuje trimetazidin podávaný jako

přídavek ke stávajícímu atenololu toleranci fyzické zátěže ($p < 0,01$), čas do deprese ST segmentu o 1 mm i čas do nástupu anginy pectoris. Zlepšení primárního hodnoceného parametru u trimetazidinu bylo zjištěno při souhrnné analýze pacientů, kteří dostávali 35 a 70 mg trimetazidinu dvakrát denně, i při analýze pacientů, kteří dostávali dvakrát denně buď 35 mg, nebo 70 mg trimetazidinu.

Účinnost trimetazidinu byla dále shrnuta v rámci nové síťové metaanalýzy zahrnující 358 klinických studií a 27 058 pacientů. Účinek prokázáný u trimetazidinu byl velmi podobný účinku antianginózních léčiv, které nesnižují tepovou frekvenci – nikorandilu, ranolazinu, dlouhodobě působících nitrátů a dihydropyridinů, u kterých byly rozdíly v ergometrických parametrech testů tolerance zátěže menší než několik sekund. Tam, kde je při léčbě symptomatických pacientů s anginou pectoris, u nichž není dosaženo adekvátní kontroly antianginózními přípravky první linie nebo kteří jsou vůči nim intolerantní, trimetazidin používán jako přídatná léčba ke stávající terapii v krátkodobém až střednědobém měřítku (týdny/měsíce), je jeho účinnost dostatečně prokázána.

Výbor CHMP má za to, že revidovaná indikace je v souladu s vědeckými doklady, jež jsou v současnosti o trimetazidinu jako o léčivu přidávanému ke stávající terapii dostupné, a že ji podporují jak studie, které jsou k dispozici v době po prvotní registraci a jež jsou považovány za dostatečně metodicky kvalitní, tak metaanalýzy, které dospěly k podobným závěrům. Z nedávných průzkumů u pacientů s onemocněním koronárních tepen vyplývá, že většina pacientů s anginou pectoris nedostává kvůli hemodynamické intoleranci nebo chronotropní inkompetenci odpovídající antianginózní léčbu. Trimetazidin jako přídatná léčba proto může zejména u pacientů, u kterých nelze dosáhnout optimální kontroly příznaků dalšími antianginózními léčivy v monoterapii z důvodu hemodynamické intolerance nebo chronotropní inkompetence, představovat možný přídatný lék pro použití ve spojení s antianginózními léčivy první linie.

Otologie – ušní, nosní a krční (ORL)

V reakci na žádost výboru CHMP o přehodnocení poměru přínosů a rizik trimetazidinu (všech forem a dávkování) v ORL indikacích bylo předloženo nebo ve formě odkazů na literaturu citováno 9 klinických studií (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 a francouzská studie kochley z roku 2009 předložená na podporu bezpečnosti, protože ukazatel účinnosti nebyl dosažen). Většina těchto studií zahrnovala pacienty s velmi heterogenními patologiemi různé závažnosti bez předchozí stratifikace těchto patologií a s velmi omezeným trváním léčby (mezi 2 a 3 měsíci), což je v rozporu s potřebou dlouhodobé léčby u těchto patologií.

Z těchto studií bylo pět studií provedeno v porovnání s placebem, včetně další studie, kterou v roce 1990 publikoval Coyas. Každá studie se obecně zaměřovala na několik cílů (farmakodynamická či klinická hodnocení). Studie také směřovaly ORL patologie a symptomatologie s jinými etiologiemi, jako je tinnitus, různé typy vertiga nebo hluchoty. Hlavní studie provedené ve srovnání s placebem provedli Wayoff a kol. (tinnitus, závratě, ztráta sluchu) a Morgon a kol. (tinnitus). Tyto studie, jejichž výsledky jsou často interpretovány tak, jako že statisticky svědčí ve prospěch trimetazidinu, jsou zejména z metodických důvodů diskutabilní. Další dvě novější studie se zaměřují na závratě, ale kvůli explorativnímu charakteru studie Sterkerse a kol. (2001) a velice úzké zkoumané populaci (28 pacientů) nemají uváděné výsledky důkazní váhu. Také studie, kterou provedli Vitte a kol. (2002), měla stejné metodické slabiny jako studie Wayoffa a Morgona. Příznivé výsledky vyplývaly z menších studií, které provedli Sterkers a kol. a Vitte a kol. a jež využívaly zjišťovacího dotazníku u osob trpících výraznými závratěmi. Tyto výsledky byly sdruženy bez potvrzení kladného účinku. K doložení klinického přínosu trimetazidinu při léčbě závratí byly provedeny tři studie v porovnání s betahistinem (Haguenaer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990). Žádná z těchto tří studií nebyla předem

definovaná jako studie non-inferiority. Proto výsledky, které byly prezentovány jako potvrzující podobnou účinnost jako u trimetazidinu, nejsou spolehlivé. Žádný z těchto výsledků odvozených z údajů získaných v období po schválení registrace tedy neprokazují u pacientů trpících tinnitem, závratěmi nebo ztrátou sluchu významný klinický přínos trimetazidinu.

Lze tedy učinit závěr, že v případě pacientů trpících symptomatickým tinnitem, závratí nebo ztrátou sluchu, což je cílová ORL terapeutická indikace uváděná v současnosti v evropských rozhodnutích o registraci, neprokazují předložené údaje dostatečně klinický přínos trimetazidinu v ORL indikacích. Studie navrhovaly v oblasti ORL omezenou metodiku a nejsou v souladu se současnou metodikou zkoumání aplikující základní statistické principy metodiky klinických studií. V devíti z deseti předložených studií nebyly aplikovány příslušné metodické principy, které jsou v současnosti k prokázání účinnosti vyžadovány. Vzhledem k těmto metodickým slabinám nelze tedy z dokumentace vyvodit závěr, že je klinický přínos trimetazidinu jakožto adjuvantní symptomatické léčby závratí, tinnitu nebo ztráty sluchu dostatečně prokázán.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že omezené množství údajů získaných v rámci předložených klinických studií v ORL indikaci neprokazuje v dostatečné míře významný klinický přínos trimetazidinu pro pacienty trpící tinnitem, vertigem nebo ztrátou sluchu a že ani ORL indikaci, jež je v současnosti registrována, ani indikace, v případě kterých byly podané nové žádosti o registraci, nelze podpořit.

Oftalmologie

V reakci na žádost výboru CHMP o přehodnocení poměru přínosů a rizik trimetazidinu (všech forem a dávkování) v jeho oftalmologických indikacích byla předložena dokumentace zahrnující devět studií. Osm z těchto studií zahrnovalo pacienty s velmi heterogenními a různě závažnými patologiemi, jež nebyly předem stratifikovány, a týkalo se krátkodobé léčby (mezi 2 a 6 měsíci), ačkoli, jak je známo, tyto patologie postupují pomalu a vyžadují dlouhodobou léčbu. Tyto patologie nakonec vedou ke slepotě. Ve většině oftalmologických klinických studií s trimetazidinem byla aplikována síla 20 mg, v některých z nich však byly použity denní dávky (20 mg a 40 mg/den) nižší než dávky doporučené v současném rozhodnutí o registraci (60 mg nebo 70 mg), což je také omezení těchto studií, zejména při dokladování bezpečnosti registrovaného dávkování.

Z těchto devíti studií byly tři studie nekomparativní (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007); tři byly krátkodobé (do 3 měsíců) komparativní studie provedené v porovnání s přípravky používanými v době provádění těchto studií, např. cinnarizinem nebo piridoxilátem, které již v současnosti nejsou oftalmology považovány za možné terapie při léčbě nebo prevenci onemocnění sítnice či glaukomu; dvě studie (Couderc, 1984 a Aron-Rosa, 1988) byly provedeny ve srovnání s placebem. Konečně nejnovější studie využívající vhodnou metodologii byla předložena pouze s ohledem na hodnocení bezpečnosti, protože cíl účinnosti nebyl dosažen (Francie, ARMD 2, 2008).

Klinické studie v oblasti oftalmologie se vyznačují závažnými metodickými nedostatky.

Kvůli nekomparativní povaze tří studií provedených u pacientů s heterogenními očními poruchami nelze z jejich výsledků vyvodit o klinickém přínosu žádný závěr.

Tři krátkodobé (do 3 měsíců) studie provedené ve srovnání s tehdejšími referenčními léky (např. s cinnarizinem nebo piridoxilátem) zahrnují malý počet pacientů (studie Cornand (1982): n = 19, Cordella (1982): n = 24, Perdriel (1988): n = 8) s velmi heterogenními nebo špatně definovanými patologiemi. Tyto studie měly i další specifické slabiny: Studie, kterou provedli Cordella a kol. (oproti cinnarizinu), neobsahovala srovnání jednotlivých skupin. Dále nebyla při statistických analýzách vzata v úvahu multiplicita porovnání a kritéria nebyla uspořádána hierarchicky, takže toto porovnání nemá důkazní hodnotu, a konečně jednodávková elektroretinografická studie, kterou provedli Perdriel a kol.

(oproti piridoxilátu), používala injikovatelnou nitrožilní formu trimetazidinu 20 mg, která není registrována.

Nejnovější studie z roku 1999 provedená s trimetazidinem 35 mg (Francie, ARMD 2) se týká vysokého počtu pacientů sledovaných po dobu 3 až 5 let. Výsledky této studie neprokazují u pacientů trpících věkově podmíněnou makulární degenerací žádný klinický přínos trimetazidinu ve srovnání s placebem při prevenci bilateralizace chorioidální neovaskularizace, což je hlavní hodnoticí kritérium zvolené pro prokázání klinického přínosu trimetazidinu 35 mg při zpomalování progresu věkově podmíněné makulární degenerace (ARMD).

Na základě dat předložených v oftalmologických indikacích dospěl výbor CHMP k závěru, že doklady nesplňují požadavky a kritéria pro hodnocení účinnosti, jež jsou v současnosti u těchto patologií požadovány. Předložené údaje porovnávající trimetazidin s placebem nebo s jinými referenčními přípravky nebo založené na kohortách bez srovnávacího léčiva neprokazují dostatečně klinicky významný přínos trimetazidinu v rámci podpůrné léčby poklesu zrakové ostrosti a poruch zrakového pole z cévních příčin. Výbor CHMP dospěl po zhodnocení všech těchto studií k závěru, že účinnost trimetazidinu v oftalmologické indikaci není prokázána.

BEZPEČNOST

V rámci jedné preskripční studie ve Francii bylo zjištěno, že z celkového počtu případů, kdy byl trimetazidin předepisován, jich 45,3 % připadalo na kardiovaskulární indikace, 30 % na ORL indikace a 0,4 % na oftalmologické indikace. U 24,3 % byla indikace neznámá. Pacienti s kardiovaskulárním profilem byli významně starší (průměrný věk: 74,8 let) než pacienti s oftalmologickým (70,3 let) nebo ORL profilem (63,5 let).

Hlavním zjištěným nežádoucím účinkem přípravku byl Parkinsonův syndrom a související syndromy. Toto riziko bylo zjištěno v době po uvedení přípravku na trh a z literatury na základě pozitivního ústupu příznaků Parkinsonovy choroby po vysazení pouze trimetazidinu, pozitivního vyvolání příznaků po opětovném nasazení léčiva, významně vyššího současného předepisování léků proti parkinsonismu ve skupině s trimetazidinem oproti kontrolní skupině (studie IMS) a významně vyššího počtu pacientů, kteří začínají užívat léky proti parkinsonismu po zahájení terapie trimetazidinem, oproti kontrolní skupině (studie IMS).

Nejexponovanější populaci představují podle údajů z výdeje pacienti starší 75 let, kteří lék dostávají po velmi dlouhou dobu zejména v kardiologických indikacích.

Četnost hlášení Parkinsonova syndromu věrohodně souvisejících s trimetazidinem je posledních osm let stálá, a to i přes vzestup počtu spontánních hlášení Parkinsonova syndromu a souvisejících příznaků od roku 2007.

Je známo, že extrapyramidové příznaky hlášené u pacientů, kteří dostávali trimetazidin, mají nízkou prevalenci (incidence 0,36/100 000 pacientoroků) a obecně bývají po vysazení trimetazidinu reverzibilní. U některých pacientů jsou však příznaky po vysazení trimetazidinu reverzibilní pouze částečně a v některých případech ireverzibilních příznaků nelze spojitost s trimetazidinem vyloučit.

Po zvážení všech údajů, které jsou v současnosti k dispozici, dospěl výbor CHMP k závěru, že u pacientů s Parkinsonovou chorobou, parkinsonskými syndromy, třesem, syndromem neklidných nohou a dalšími souvisejícími pohybovými poruchami by měly být léčivé přípravky obsahující trimetazidin kontraindikovány. Dále je třeba upravit souhrn údajů o přípravku tak, aby obsahoval upozornění týkající se parkinsonismu navozeného trimetazidinem, jeho diagnostiky a léčby. Tyto změny se považují pro řízení rizika parkinsonských příznaků a třesu za odpovídající.

U starších pacientů může být expozice trimetazidinu kvůli věkem podmíněnému poklesu funkce ledvin vyšší. Z populačních farmakokinetických údajů vyplývá, že závažné nežádoucí příhody jsou častější u léčených starších pacientů s vysokými plazmatickými koncentracemi trimetazidinu. Farmakokinetická studie Emeriau prokázala vysoké plazmatické koncentrace trimetazidinu u starších pacientů, kteří dostávali obvyklou dávku 35 mg dvakrát denně. Podle toho byl souhrn údajů o přípravku upraven tak, že obsahuje informace o dávkách u starších pacientů a pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min). Dále byla s držitelem rozhodnutí o registraci dohodnuta farmakokinetická studie pro zkoumání vlivu poškození ledvin a věku na bezpečnostní profil trimetazidinu.

Po zvážení všech údajů, jež jsou v současnosti k dispozici, dospěl výbor CHMP k závěru, že u pacientů se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) by měly být léčivé přípravky obsahující trimetazidin kontraindikovány.

Během postupu přezkoumání se objevily některé nové možné, velmi vzácné a reverzibilní nežádoucí účinky, jako je trombocytopenie, agranulocytóza a jaterní dysfunkce, které byly zařazeny do plánu řízení rizik a zohledněny v příslušných bodech souhrnu údajů o přípravku.

Pro řešení obav týkajících se dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti trimetazidinu může být vhodná navrhovaná multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, dlouhodobá studie pacientů, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci, a prospektivní a komparativní kohortová studie k hodnocení prevalence extrapyramidových příznaků u pacientů dostávajících trimetazidin.

Výbor CHMP požaduje peregistrační studii bezpečnosti ke zhodnocení veškerých důležitých, možných i zjištěných rizik, zejména rizika parkinsonismu, a studii používání léčiva pro sledování toho, zda jsou opatření k minimalizaci rizik uplatňovaná v důsledku tohoto postupu přezkoumání účinná.

Celkový závěr

Po posouzení nově dostupných údajů dospěl výbor CHMP k celkovému závěru, že u pacientů s anginou pectoris sice přínosy i nadále převažují nad riziky, ale že by léčivý přípravek měl být používán pouze jako doplněk stávající léčby u pacientů, u nichž nebylo dosaženo adekvátní kontroly jinými léčivými přípravky na anginu pectoris nebo kteří jsou vůči těmto přípravkům intolerantní. Nově navržené znění u indikace angina pectoris je v souladu s dostupnými hodnocenými údaji o účinnosti a bezpečnosti. U zbývajících dvou indikací, kterými jsou symptomatická léčba tinnitu a vertiga a poruch zrakového pole, dospěl výbor CHMP k závěru, že vzhledem k nově dostupným údajům týkajícím se bezpečnosti a velmi omezené účinnosti již přínosy za normálních podmínek použití nad riziky nepřevažují, a proto by tyto terapeutické indikace měly být odstraněny.

Souhrn údajů o přípravku byl doplněn o doporučenou dávku pro pacienty se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min). U starších pacientů může být expozice trimetazidinu vyšší kvůli věkem podmíněnému poklesu funkce ledvin. Titrace dávky by měla být u starších pacientů prováděna opatrně. Po zvážení všech údajů, které jsou v současnosti k dispozici, dospěl výbor CHMP k závěru, že u pacientů s Parkinsonovou chorobou, parkinsonskými syndromy, třesem, syndromem neklidných nohou a dalšími souvisejícími pohybovými poruchami a dále u pacientů se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) by měly být léčivé přípravky obsahující trimetazidin kontraindikovány.

Výbor CHMP se shodl na tom, že trimetazidin může způsobovat nebo zhoršovat parkinsonské příznaky (třes, akinezi, hypertonii), které je třeba pravidelně vyšetřovat, zejména u starších pacientů. Ve sporných případech by měl být pacient odeslán na příslušná vyšetření na neurologii. Výskyt

pohybových poruch, jako jsou parkinsonské příznaky, syndrom neklidných nohou, třes nebo nestabilita při chůzi, by měl vést ke konečnému vysazení trimetazidinu. Tyto případy mají nízkou prevalenci a po přerušení léčby bývají obvykle reverzibilní. U většiny pacientů, kteří se uzdravili, vymizely příznaky během čtyř měsíců po vysazení trimetazidinu. Jestliže parkinsonské příznaky přetrvávají déle než čtyři měsíce po vysazení léčiva, měl by pacient vyhledat neurologa. U pacientů, u nichž se předpokládá zvýšená expozice z důvodu středně závažného poškození ledvin, či u starších pacientů nad 75 let věku je při předepisování trimetazidinu zapotřebí opatrnosti.

Výbor CHMP schválil přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům, v němž je bude informovat o výsledcích současného přezkoumání.

Výbor CHMP také odsouhlasil protokol, podle kterého by měla být provedena studie k posouzení vlivu poškození ledvin a věku na farmakokinetiku trimetazidinu. Byla také odsouhlasena poregistrační studie bezpečnosti ke zhodnocení veškerých důležitých, možných i zjištěných rizik, zvláště rizika parkinsonismu, a studie používání léčiva k ověření toho, nakolik předepisující lékaři dodržují po změnách v rozhodnutí o registraci omezení indikací.

Poměr přínosů a rizik

Výbor proto dospěl k závěru, že při symptomatické léčbě pacientů se stabilní anginou pectoris, u nichž není dosaženo kontroly antianginózní terapií první linie nebo kteří jsou vůči této terapii intolerantní, zůstává poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících trimetazidin, pokud jsou používány jako doplněk stávající terapie, za normálních podmínek použití příznivý, avšak pod podmínkou uplatnění omezení, upozornění, změn v informacích o přípravku, dalších aktivit v rámci farmakovigilance a opatření k minimalizaci rizik. U zbývajících dvou indikací, kterými jsou symptomatická léčba tinnitu a vertiga a poruch zrakového pole, dospěl výbor CHMP k závěru, že vzhledem k nově dostupným údajům týkajícím se bezpečnosti a velmi omezené účinnosti již přínosy za normálních podmínek použití nad riziky nepřevažují, a proto by tyto terapeutické indikace měly být odstraněny.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení věci k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES,
- výbor přezkoumal veškeré dostupné předložené údaje z klinických studií, publikované literatury a zkušenosti z období po uvedení přípravku na trh, pokud jde o bezpečnost léčivých přípravků obsahujících trimetazidin, zejména s ohledem na Parkinsonův syndrom a související příhody. Výbor dospěl k závěru, že trimetazidin je spojen s výskytem Parkinsonova syndromu a souvisejících příznaků,
- výbor vzal v úvahu také předložené kumulativní údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti v indikacích: profylaktická léčba ataků anginy pectoris, podpůrná symptomatická léčba vertiga a tinnitu a podpůrná léčba poklesu zrakové ostrosti a poruch zrakového pole z cévních příčin,
- výbor je toho názoru, že u pacientů s anginou pectoris nadále převažují přínosy nad riziky, ale že je třeba použití léčiva omezit tak, že bude pouze doplňkem ke stávající léčbě u pacientů, u nichž nebylo dosaženo adekvátní kontroly jinými léčivými přípravky na anginu pectoris nebo kteří jsou vůči těmto přípravkům intolerantní,
- pokud jde o indikace symptomatické léčby tinnitu a vertiga a poruch zrakového pole, dospěl výbor CHMP k závěru, že s ohledem na nově dostupné údaje týkající se bezpečnosti a velmi omezené účinnosti již přínosy nad riziky za normálních podmínek použití nepřevažují, a proto by tyto terapeutické indikace měly být odstraněny,

- s ohledem na veškeré v současnosti dostupné údaje týkající se bezpečnosti dospěl výbor k závěru, že u pacientů s Parkinsonovou chorobou, parkinsonskými syndromy, třesem, syndromem neklidných nohou a dalšími souvisejícími pohybovými poruchami a u pacientů se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) by měl být trimetazidin kontraindikován,
- výbor dále konstatoval, že trimetazidin může způsobovat nebo zhoršovat parkinsonské příznaky (třes, akinezi, hypertonii), a doporučil, aby v případě výskytu pohybových poruch, jako jsou parkinsonské příznaky, syndrom neklidných nohou, třes nebo nestabilita při chůzi, byl trimetazidin s konečnou platností vysazen. Tyto případy mají nízkou prevalenci a po přerušení léčby bývají obvykle reverzibilní. Při předepisování trimetazidinu pacientům, u nichž se předpokládá zvýšená expozice, jako jsou pacienti se středně závažným poškozením ledvin a starší pacienti nad 75 let věku, je zapotřebí opatrnosti,

výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik zůstává u léčivých přípravků obsahujících trimetazidin za normálních podmínek použití příznivý, ovšem pouze v těch případech, kdy jsou použity jako doplněk stávající terapie při symptomatické léčbě pacientů se stabilní anginou pectoris, u nichž není dosaženo kontroly antianginózní terapií první linie nebo kteří jsou vůči této terapii intolerantní, a pod podmínkou uplatnění omezení, upozornění, změn v informacích o přípravku, dalších aktivit v rámci farmakovigilance a opatření k minimalizaci rizik.