

Παράρτημα Ι Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τριμεταζιδίνη (βλ. Παράρτημα Ι)

Η τριμεταζιδίνη (TMZ) είναι ένας μεταβολικός παράγοντας σκοπός του οποίου είναι η παροχή προστασίας από την ισχαιμία ενισχύοντας τον μεταβολισμό της γλυκόζης συγκριτικά με εκείνον των λιπαρών οξέων. Ο μηχανισμός δράσης της προκύπτει εν μέρει από την επίδρασή της στον μεταβολισμό των κυττάρων. Περιορίζοντας την οξειδωση των λιπαρών οξέων στο επίπεδο του 3-κετοακυλο συνενζύμου Α θειολάση, ευνοεί την οξειδωση της γλυκόζης, γεγονός που βελτιώνει τη χρήση των κυτταρικών ενεργειακών αποθεμάτων σε περίπτωση ισχαιμίας. Η τριμεταζιδίνη δεν έχει αιμοδυναμική επίδραση στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τριμεταζιδίνη ενδείκνυνται για την προφυλακτική θεραπεία της κρίσης στηθάγχης, για τη βοηθητική συμπτωματική θεραπεία του ιλίγγου και του βόμβου, καθώς και για τη βοηθητική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών της όρασης που οφείλονται σε αγγειακά αίτια.

Άδεια κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τριμεταζιδίνη έχει χορηγηθεί σε 21 ευρωπαϊκά κράτη μέλη. Η πρώτη άδεια κυκλοφορίας χορηγήθηκε στη Γαλλία το 1978 και, στην ΕΕ, διατίθενται σε τρεις διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές: δισκίο των 20 mg, πόσιμο διάλυμα των 20 mg/ml και δισκίο τροποποιημένης αποδέσμευσης των 35 mg.

Βάσει των αυξημένων αναφορών νόσου του Πάρκινσον, στις 22 Απριλίου 2011 η Γαλλία ζήτησε από την CHMP, σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK, να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τριμεταζιδίνη πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν.

Επισημαίνεται ότι όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν και αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο της συγκεκριμένης παραπομπής είναι πολύ πρόσφατα σε σχέση με την πρώτη άδεια κυκλοφορίας της τριμεταζιδίνης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Στηθάγχη

Η κλινική εμπειρία με την τριμεταζιδίνη χρονολογείται από τις αρχές της δεκαετίας του 1970.

Η CHMP εξέτασε όλες τις μελέτες που υποβλήθηκαν για την εν λόγω ένδειξη. Εντούτοις, τα στοιχεία προς επίρρωση της πρόσθετης ένδειξης της τριμεταζιδίνης σε συμπτωματικούς ασθενείς με στηθάγχη προέρχονται από τη μελέτη TRIMPOL-II (2001), τη μελέτη Sellier (2003) και τα αναθεωρημένα δεδομένα της μελέτης VASCO (2011). Τα δεδομένα αυτά τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της τριμεταζιδίνης ως συμπλήρωμα σε βήτα αναστολείς. Επιπλέον, οι δύο μελέτες του Manchanda (1997 και 2003) και τέσσερις άλλες ελάσσονες μελέτες θεωρείται ότι υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της τριμεταζιδίνης ως συμπλήρωμα σε αναστολείς των διαύλων ασβεστίου (CCB).

Σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 426 ασθενείς (TRIMPOL-II), η καθημερινή προσθήκη τριμεταζιδίνης (60mg/ημέρα) σε μετοπρολόλη 100mg (50 mg δύο φορές ημερησίως) επί 12 εβδομάδες επέφερε σημαντική στατιστική βελτίωση στις παραμέτρους των δοκιμών άσκησης και στα κλινικά συμπτώματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο: συνολική διάρκεια άσκησης +20,1s, $p=0,023$, συνολικό φορτίο +0,54 MET, $p=0,001$, χρόνος έως την κατάσπαση μεγέθους 1-mm του διαστήματος ST +33,4s, $p=0,003$, χρόνος έως την έναρξη στηθάγχης +33,9s, $p<0,001$, κρίσεις στηθάγχης/εβδομάδα -0,73, $p=0,014$ και κατανάλωση νιτρικών βραχείας διάρκειας δράσης/εβδομάδα, - 0,63, $p=0,032$, χωρίς αιμοδυναμικές μεταβολές.

Η μελέτη TRIMPOL-II έδειξε ότι η προσθήκη τριμεταζιδίνης στη μετοπροπόλη έχει σημαντική ευεργετική επίδραση στην ικανότητα άσκησης και στη μυοκαρδιακή ισχαιμία που προκαλείται από την άσκηση. Πρέπει να επισημανθεί ότι η μελέτη διενεργήθηκε με χρήση του πρωτοκόλλου Bruce, το οποίο είναι γνωστό ότι υποτιμά τη θεραπευτική δράση των φαρμάκων σε σχέση με το τροποποιημένο πρωτόκολλο Bruce. Συνεπώς, τα αποτελέσματα της μελέτης μπορούν να θεωρούνται συντηρητικά όσον αφορά το μέγεθος της επίδρασης της τριμεταζιδίνης. Παρά το γεγονός ότι η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε από τον KAK μπορεί να θεωρηθεί ότι δεν συμμορφώνεται πλήρως στα σημερινά αποδεκτά πρότυπα, δεν προκύπτουν εμφανή σφάλματα μείζονος σημασίας τα οποία να επηρεάζουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης, ενώ όλες οι αναλύσεις υποδεικνύουν την ευεργετική επίδραση της συνδυασμένης με μετοπρολόλη τριμεταζιδίνης στην ανθεκτικότητα στην άσκηση, στη μυοκαρδιακή ισχαιμία και στα κλινικά συμπτώματα. Η εκ των υστέρων ανάλυση της μελέτης 298 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε τριμεταζιδίνη σε συνδυασμό κυρίως με μετοπρολόλη κινείται στην ίδια κατεύθυνση και θεωρείται χρήσιμη για την καλύτερη αξιολόγηση της επίδρασης της τριμεταζιδίνης σε πληθυσμό ασθενών που συνήθως είναι δύσκολο να ακολουθήσουν αγωγή με αιμοδυναμικούς παράγοντες. Σημαντικό είναι επίσης ότι επιβεβαιώθηκε η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που ελάμβαναν τη μέγιστη δόση μετοπρολόλης καθώς και σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα στηθάγχη.

Στόχος της μελέτης Sellier (2003) ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού τριμεταζιδίνης MR 70 mg/ημέρα σε ασθενείς που πάσχουν από στηθάγχη επαρκώς ελεγχόμενη με ατενολόλη σε δόση 50 mg/ημέρα, μετά από θεραπεία δύο μηνών. Για την εν λόγω διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, τυχαιοποιήθηκαν 223 ασθενείς, στην οποία ένα δισκίο τριμεταζιδίνης τροποποιημένης αποδέσμευσης 35 mg (δύο φορές ημερησίως) προστέθηκε σε 50 mg ατενολόλης (εφάπαξ ημερησίως) επί 8 εβδομάδες, και προέκυψε σημαντική αύξηση (+34,4s, $p=0,03$) στον χρόνο κατάσπασης του διαστήματος ST μεγέθους 1-mm στις δοκιμές άσκησης, σε υποομάδα ασθενών ($n=173$), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, 12 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου. Σημαντική διαφορά καταδεικνύεται επίσης για τον χρόνο έως την έναρξη της στηθάγχης ($p=0,049$). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για τα υπόλοιπα δευτερεύοντα τελικά σημεία (συνολική διάρκεια άσκησης, συνολικό φορτίο και κλινικά τελικά σημεία).

Για να αποδειχτεί το όφελος στα καθημερινά επεισόδια στηθάγχης είναι σημαντικό να εκτιμηθεί επαρκώς ο βασικός ρυθμός εμφάνισης της στηθάγχης και η υπογλώσσια χρήση νιτρικών, καθώς επίσης να υπολογιστεί το μέγεθος του δείγματος βάσει της αναμενόμενης επίδρασης της θεραπείας. Η μελέτη Sellier συνίστατο σε μελέτη άσκησης που δεν είχε αρχικά σχεδιαστεί για την εκτίμηση κλινικών παραμέτρων. Θεωρείται ότι η μελέτη υποδεικνύει μόνο την αποτελεσματικότητα της τριμεταζιδίνης ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο, ήτοι τον χρόνο έως την έναρξη της στηθάγχης, καθώς δεν ήταν δυνατόν να αποδειχτεί σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για τα υπόλοιπα δευτερεύοντα τελικά σημεία (συνολική διάρκεια άσκησης, συνολικό φορτίο και κλινικά τελικά σημεία).

Σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη διάρκειας τριών μηνών με 1962 ασθενείς (μελέτη VASCO, 2011) επιπλέον της ατενολόλης 50 mg/ημέρα, δοκιμάστηκαν δύο δόσεις τριμεταζιδίνης (70 mg/ημέρα και 140 mg/ημέρα) έναντι εικονικού φαρμάκου. Όφελος από την τριμεταζιδίνη επί του συνολικού πληθυσμού, τόσο των ασυμπτωματικών όσο και των συμπτωματικών ασθενών, δεν μπόρεσε να αποδειχτεί ούτε σε εργομετρικά (συνολική διάρκεια άσκησης, χρόνος έως την έναρξη του διαστήματος ST 1mm και χρόνος έως την έναρξη της στηθάγχης) ούτε σε κλινικά τελικά σημεία. Ωστόσο, στην υποομάδα των συμπτωματικών ασθενών ($n= 1574$) η τριμεταζιδίνη (140 mg) βελτίωσε σημαντικά τη συνολική διάρκεια άσκησης (+23,8 s έναντι +13,1 s με εικονικό φάρμακο, $p=0,001$) και τον χρόνο έως την έναρξη της στηθάγχης (+46,3 s έναντι +32,5 s με το εικονικό φάρμακο, $p=0,005$).

Η μελέτη VASCO διενεργήθηκε σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς με χρόνια ισχαιμική καρδιακή νόσο. Ποσοστό μικρότερο του 50% των ασθενών που περιλαμβάνονταν στη

μελέτη VASCO έπασχαν από χρόνια σταθερή στηθάγχη, παρά την πιθανότητα στεφανιαίας νόσου. Η ύπαρξη σταθερής στηθάγχης είναι βασικό κριτήριο συμπερίληψης στη μελέτη, καθώς καθορίζει τον πληθυσμό-στόχο για τη χρήση αντιστηθαγγικών φαρμάκων. Μάλιστα, είναι ευρέως γνωστό ότι οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο ενδεχομένως να μην πάσχουν από επαγόμενη ισχαιμία και ότι στους εν λόγω ασθενείς οι φαρμακευτικές αντιστηθαγγικές αγωγές δεν βελτιώνουν την ικανότητα άσκησης.

Η μελέτη VASCO κατέδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ τριμεταζιδίνης στη μέγιστη δόση (140 mg) και εικονικού φαρμάκου όσον αφορά την επίδραση στις εργομετρικές παραμέτρους στην ομάδα συμπτωματικών ασθενών. Η ανάλυση που διεξήγαγε ο KAK επαναλήφθηκε ανεξάρτητα από το Ιταλικό Υγειονομικό Ινστιτούτο (ISS). Σύμφωνα με την ανάλυση, η χορήγηση τριμεταζιδίνης ως συμπλήρωμα στην ατενολόλη σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη βελτίωσε σημαντικά την ανεκτικότητα στην άσκηση ($p < 0,01$), τον χρόνο κατάσπασης του διαστήματος ST μεγέθους 1-mm και τον χρόνο έως την έναρξη της στηθάγχης. Βελτίωση με την τριμεταζιδίνη επί του πρωτεύοντος τελικού σημείου παρατηρήθηκε στη συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών στους οποίους χορηγούνταν δόσεις 35 και 70 mg δύο φορές ημερησίως και στην ανάλυση των ασθενών που ελάμβαναν δόσεις είτε 35 mg δύο φορές ημερησίως είτε 70 mg δύο φορές ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα της τριμεταζιδίνης συνοψίστηκε επίσης σε πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύου στην οποία περιλαμβάνονταν 358 κλινικές δοκιμές και 27058 ασθενείς. Αποδείχτηκε ότι η τριμεταζιδίνη έχει επίδραση που ομοιάζει πολύ με εκείνη των αντιστηθαγγικών παραγόντων που δεν προκαλούν μείωση του καρδιακού ρυθμού: νικορανδίλη, ρανολαζίνη, νιτρικά με μακρά διάρκεια δράσης και διυδροπιριδίνες, με διαφορά ελάχιστων δευτερολέπτων στις εργομετρικές παραμέτρους δοκιμών αντοχής στην άσκηση (ETT). Η αποτελεσματικότητα της τριμεταζιδίνης αποδεικνύεται επαρκώς ως συμπληρωματική αγωγή στη βραχυ-μεσοπρόθεσμη (εβδομάδες /μήνες) θεραπεία συμπτωματικών ασθενών με στηθάγχη, των οποίων η κατάσταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς ή οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν αντιστηθαγγικές θεραπείες πρώτης γραμμής.

Η CHMP θεωρεί ότι η αναθεωρημένη ένδειξη συνάδει προς τα επί του παρόντος διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία για την τριμεταζιδίνη ως συμπληρωματική θεραπεία, γεγονός που υποστηρίζεται αφενός από δοκιμές που κατέστησαν διαθέσιμες μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας και θεωρήθηκαν επαρκούς μεθοδολογικής ποιότητας και, αφετέρου, από μετα-αναλύσεις που κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα. Από πρόσφατες έρευνες σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο προέκυψε ότι οι περισσότεροι ασθενείς με στηθάγχη δεν λαμβάνουν επαρκή αντιστηθαγγική θεραπεία εξαιτίας είτε ελλιπούς αιμοδυναμικής ανοχής είτε χρονοτροπικής ανεπάρκειας. Ως εκ τούτου, η τριμεταζιδίνη ως συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να συνιστά εναλλακτική φαρμακευτική αγωγή για χρήση σε συνδυασμό με αντιστηθαγγικά φάρμακα πρώτης γραμμής, ιδιαίτερα δε σε ασθενείς των οποίων τα συμπτώματα δεν δύνανται να ελεγχθούν βέλτιστα με άλλα αντιστηθαγγικά φάρμακα ως μονοθεραπεία εξαιτίας ελλιπούς αιμοδυναμικής ανοχής ή χρονοτροπικής ανεπάρκειας.

Ωτολογία- Ώτα, ρίνα και λάρυγγας (ΩΡΛ)

Σε απάντηση στο αίτημα της CHMP αναφορικά με την επαναξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου της τριμεταζιδίνης (σε όλες τις μορφές και δοσολογίες) στις ενδείξεις ΩΡΛ, υποβλήθηκαν ή παρουσιάστηκαν ως βιβλιογραφικές παραπομπές 9 κλινικές μελέτες (Wayoff, 1984· Sterkers, 2001· Vitte, 2002· Haguenaer, 1980· Kluyskens, 1990· Martini, 1990· Morgon 1990· Coyas 1990 και η μελέτη France Cochlea, 2009 που παρουσιάστηκε προς επίρρωση της ασφάλειας καθώς δεν ήταν εφικτό να επιτευχθεί ο στόχος της αποτελεσματικότητας). Οι περισσότερες από τις προαναφερθείσες μελέτες περιελάμβαναν ασθενείς που παρουσίαζαν ιδιαίτερα ετερογενείς και διαφορετικής σοβαρότητας παθολογίες, χωρίς προηγούμενη στρωματοποίηση επί των εν λόγω παθολογιών, και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για ιδιαίτερα περιορισμένο χρονικό διάστημα (μεταξύ 2

και 3 μηνών), γεγονός που δεν συνάδει με την απαίτηση για μακροχρόνιες θεραπείες που επιβάλλουν οι εν λόγω παθολογίες.

Από τις εν λόγω μελέτες, οι πέντε διενεργήθηκαν έναντι εικονικού φαρμάκου, περιλαμβανομένης της επιπρόσθετης μελέτης Cozas που δημοσιεύτηκε το 1990. Έκαστη μελέτη περιλάμβανε γενικά πολλαπλούς στόχους (φαρμακοδυναμικές ή κλινικές αξιολογήσεις). Επίσης, οι μελέτες συνδύαζαν παθολογίες και συμπτωματολογίες ΩΡΛ διαφορετικών αιτιολογιών, όπως βόμβος, διαφορετικά είδη ιλίγγου ή κώφωση. Οι βασικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν εκείνες των Wayoff (βόμβος, ζάλη, απώλεια ακοής) και Morgon (βόμβος). Πρόκειται για μελέτες με αποτελέσματα που συχνά παρουσιάζονται στατιστικά υπέρ της τριμεταζιδίνης, είναι όμως αμφιλεγόμενα κυρίως για λόγους μεθοδολογίας. Πιο πρόσφατα διενεργήθηκαν δύο επιπλέον μελέτες οι οποίες επικεντρώθηκαν στη ζάλη, όμως η διερευνητική φύση της μελέτης Sterkers (2001) και οι ιδιαίτερα μικροί πληθυσμοί που συμπεριλήφθηκαν (28 ασθενείς) δεν επιτρέπουν να δοθεί αποδεικτική βαρύτητα στα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν. Επιπροσθέτως, η μελέτη Vitte (2002) παρουσίαζε τις ίδιες μεθοδολογικές αδυναμίες με τις μελέτες των Wayoff και Morgon. Θετικά αποτελέσματα προέκυψαν από το ερωτηματολόγιο του ευρετηρίου αναπηρίας λόγω ζάλης (Dizziness Handicap Inventory) των μελετών των Sterckers και Vitte. Τα εν λόγω αποτελέσματα συγκεντρώθηκαν χωρίς να επιβεβαιώνεται ευεργετική επίδραση. Πραγματοποιήθηκαν τρεις μελέτες έναντι της βηταϊστίνης (Haguenauer, 1980· Kluyskens, 1990· Martini, 1990) με σκοπό την απόδειξη του κλινικού οφέλους της τριμεταζιδίνης στη θεραπεία της ζάλης. Καμία από τις τρεις μελέτες δεν προκαθορίστηκε ως μελέτη μη-κατωτερότητας. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν ως τεκμηρίωση της παρόμοιας αποτελεσματικότητας της τριμεταζιδίνης δεν θεωρούνται αξιόπιστα. Συνεπώς, κανένα από τα στοιχεία που προκύπτουν από δεδομένα μετά την έγκριση δεν καταδεικνύουν συναφές κλινικό όφελος της τραπεζιδίνης σε ασθενείς που πάσχουν από βόμβο, ζάλη ή απώλεια ακοής.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα που υποβλήθηκαν για την τριμεταζιδίνη αναφορικά με τις ενδείξεις ΩΡΛ, δεν τεκμηριώνουν επαρκώς συναφές κλινικό όφελος για ασθενείς που πάσχουν από συμπτωματολογία βόμβου, ιλίγγου και απώλειας ακοής, και στους οποίους στοχεύουν οι θεραπευτικές ενδείξεις ΩΡΛ, όπως επί του παρόντος αναφέρεται στις ευρωπαϊκές άδειες κυκλοφορίας. Οι μελέτες υποδεικνύουν περιορισμένο εύρος εφαρμοσμένων μεθοδολογιών στον τομέα της ΩΡΛ και δεν επιβεβαιώνουν την τρέχουσα ερευνητική μεθοδολογία μέσω της εφαρμογής των βασικών στατιστικών αρχών της μεθοδολογίας των κλινικών δοκιμών. Από τις δέκα υποβληθείσες μελέτες, οι εννέα δεν εφαρμόζουν τις συναφείς μεθοδολογικές αρχές που απαιτούνται σήμερα για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, δεδομένων των εν λόγω μεθοδολογικών αδυναμιών, ο φάκελος θεωρείται ανεπαρκής προκειμένου να συναχθεί ότι η τριμεταζιδίνη έχει ικανοποιητικά αποδεδειγμένο κλινικό όφελος ως ενισχυτική συμπτωματική θεραπεία της ζάλης, του βόμβου ή της απώλειας ακοής.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα περιορισμένα δεδομένα που προέκυψαν από τις υποβληθείσες κλινικές δοκιμές για την ένδειξη ΩΡΛ δεν τεκμηριώνουν επαρκώς την ύπαρξη συναφούς κλινικού οφέλους της τριμεταζιδίνης για ασθενείς που πάσχουν από βόμβο, ιλίγγο ή απώλεια ακοής, και ότι δεν είναι δυνατόν να τεκμηριωθούν ούτε η ήδη καταχωρισμένη ένδειξη ΩΡΛ ούτε οι προσφάτως αιτούμενες ενδείξεις.

Οφθαλμολογία

Σε απάντηση στο αίτημα της CHMP αναφορικά με την επαναξιολόγηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους της τριμεταζιδίνης (σε όλες τις μορφές και τις δοσολογίες) στις οφθαλμολογικές ενδείξεις της, τα κλινικά δεδομένα που υποβλήθηκαν προέρχονται από εννέα μελέτες. Οκτώ εξ αυτών περιλαμβάνουν ασθενείς με ιδιαίτερα ετερογενείς και διαφορετικής σοβαρότητας παθολογίες, χωρίς προηγούμενη στρωματοποίηση επί των εν λόγω παθολογιών, και με σύντομη χρονική διάρκεια θεραπείας (μεταξύ 2 και 6 μηνών), ενώ οι εν λόγω παθολογίες είναι γνωστό ότι εξελίσσονται

βραδέως και απαιτούν παρατεταμένη θεραπεία. Πρόκειται για παθολογίες που οδηγούν τελικά σε τύφλωση. Οι περισσότερες οφθαλμολογικές κλινικές δοκιμές της τριμεταζιδίνης διενεργήθηκαν με περιεκτικότητα 20 mg, όμως σε ορισμένες μελέτες οι ημερήσιες δοσολογίες που χρησιμοποιήθηκαν (20mg και 40 mg/ημέρα) ήταν χαμηλότερες από τις συνιστώμενες στην υφιστάμενη άδεια κυκλοφορίας (60 mg ή 70 mg), γεγονός που συνιστά περιοριστικό παράγοντα για τις εν λόγω μελέτες, ιδιαίτερα όσον αφορά την τεκμηρίωση της ασφάλειας στην αποδεκτή δοσολογία.

Από τις εννέα αυτές μελέτες, οι τρεις ήταν μη συγκριτικές (Guillaumat, 1982· Millara, 1988· Nowak, 2007), τρεις ήταν συγκριτικές μελέτες σύντομης διάρκειας (έως 3 μήνες) και διενεργήθηκαν έναντι προϊόντων που χρησιμοποιούνταν κατά τη διενέργεια των εν λόγω μελετών, λ.χ. κινναριζίνη, άλας πυριδοξίνης, τα οποία δεν θεωρούνται πλέον θεραπείες επιλογής για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη νόσων του αμφιβληστροειδούς ή του γλαυκώματος από τους οφθαλμιάτρους. Δύο μελέτες διενεργήθηκαν έναντι εικονικού φαρμάκου (Couderc, 1984 και Aron-Rosa, 1988) και, τέλος, η πιο πρόσφατη μελέτη η οποία χρησιμοποιεί κατάλληλη μεθοδολογία υποβλήθηκε αποκλειστικά με στόχο την ασφάλεια, καθώς δεν επιτεύχθηκε ο στόχος της αποτελεσματικότητας (France ARMD 2, 2008).

Οι κλινικές μελέτες προς τεκμηρίωση στο πεδίο της οφθαλμολογίας παρουσιάζουν μείζονες μεθοδολογικές αδυναμίες.

Η μη συγκριτική φύση τριών μελετών που διενεργήθηκαν σε ασθενείς με ετερογενείς οφθαλμικές διαταραχές, δεν επέτρεψε να συναχθεί η ύπαρξη κλινικού οφέλους.

Οι τρεις μελέτες σύντομης χρονικής διάρκειας (έως 3 μήνες) διενεργήθηκαν έναντι των τότε προϊόντων αναφοράς (λ.χ. κινναριζίνη, άλας πυριδοξίνης) και περιελάμβαναν μικρό αριθμό ασθενών οι οποίοι παρουσίαζαν ιδιαίτερα ετερογενείς ή ανεπαρκώς προσδιορισμένες παθολογίες (n=19, n=24 και n=8 αντίστοιχα για τις μελέτες Cornand (1982), Cordella (1982) και Perdrriel (1988)). Επιπλέον, οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν άλλες ειδικές αδυναμίες: η μελέτη Cordella (έναντι κινναριζίνης) δεν περιελάμβανε σύγκριση μεταξύ ομάδων. Επιπλέον, η πολλαπλότητα των συγκρίσεων δεν ελήφθη υπόψη στις στατιστικές αναλύσεις και τα κριτήρια δεν παρουσιάζονταν ιεραρχικά, με αποτέλεσμα η σύγκριση αυτή να μην έχει αποδεικτική αξία. Τέλος, στην ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφική μελέτη Perdrriel μίας δόσης (έναντι άλατος πυριδοξίνης) χρησιμοποιήθηκε ενέσιμη ενδοφλέβια μορφή τριμεταζιδίνης 20 mg, για την οποία δεν υπάρχει άδεια κυκλοφορίας.

Η πιο πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε με τριμεταζιδίνη 35 mg από το 1999 (France, ARMD 2) περιελάμβανε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών οι οποίοι παρακολουθήθηκαν επί 3 έως 5 έτη. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης δεν υπέδειξαν κλινικό όφελος της τριμεταζιδίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη της αμφοτερόπλευρης προσβολής από χοριοειδική νεοαγγείωση σε ασθενείς που πάσχουν από ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, πρωτεύον κριτήριο αξιολόγησης το οποίο επιλέχθηκε για την απόδειξη του κλινικού οφέλους της τριμεταζιδίνης 35 mg για την επιβράδυνση της εξέλιξης της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (ARMD).

Βάσει των δεδομένων που υποβλήθηκαν για τις οφθαλμολογικές ενδείξεις, η CHMP έκρινε ότι τα στοιχεία δεν ικανοποιούν τις απαιτήσεις και τα κριτήρια για την αξιολόγηση της επί του παρόντος απαιτούμενης αποτελεσματικότητας στις εν λόγω παθολογίες. Τα υποβληθέντα δεδομένα τα οποία συγκρίνουν την τριμεταζιδίνη (TMZ) είτε με εικονικό φάρμακο είτε με άλλα προϊόντα αναφοράς ή βασίζονται σε κοόρτες χωρίς φάρμακο σύγκρισης καταδεικνύουν ανεπαρκώς συναφές κλινικό όφελος της τριμεταζιδίνης στη βοηθητική θεραπεία του περιορισμού της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών της όρασης που οφείλονται σε αγγειακά αίτια. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι κατόπιν αξιολόγησης όλων των προαναφερθεισών μελετών, δεν αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητα της τριμεταζιδίνης σε ό,τι αφορά την οφθαλμολογική ένδειξη.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Μια μελέτη συνταγογράφησης που διενεργήθηκε στη Γαλλία υπέδειξε ότι η τριμεταζιδίνη συνταγογραφούνταν σε ασθενείς για καρδιαγγειακές ενδείξεις σε ποσοστό 45,3% των περιπτώσεων,

για ενδείξεις ΩΡΛ σε ποσοστό 30% των περιπτώσεων και για οφθαλμολογικές ενδείξεις σε ποσοστό 0,4% των περιπτώσεων. Για το 24,3% των περιπτώσεων οι ενδείξεις ήταν άγνωστες. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακή εικόνα ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι σε ηλικία (μέση ηλικία: 74,8 έτη) σε σχέση με τους ασθενείς με εικόνα οφθαλμολογική και ΩΡΛ (70,3 και 63,5 έτη, αντίστοιχα).

Η κύρια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που εντοπίστηκε σχετίζεται με το σύνδρομο Πάρκινσον και συναφή συμπτώματα. Ο κίνδυνος αυτός προσδιορίστηκε στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και στη βιβλιογραφία βάσει των ακολούθων: θετική διακοπή των συμπτωμάτων Πάρκινσον κατόπιν απόσυρσης μόνο της TMZ, θετική επαναχορήγηση, σημαντικά υψηλότερη παράλληλη συνταγογράφηση φαρμάκων κατά του Πάρκινσον στην ομάδα της TMZ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (μελέτη IMS) και σημαντικά υψηλότερος αριθμός ασθενών οι οποίοι αρχίζουν να λαμβάνουν φάρμακα κατά του Πάρκινσον μετά την εισαγωγή TMZ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (μελέτη IMS).

Ο πλέον εκτεθειμένος πληθυσμός, βάσει των στοιχείων των πωλήσεων, είναι ασθενείς άνω των 75 ετών στους οποίους η θεραπεία χορηγήθηκε για πολύ μεγάλα χρονικά διαστήματα, κυρίως για καρδιαγγειακές ενδείξεις.

Το ποσοστό αναφοράς του συνδρόμου Πάρκινσον που σχετίζεται ευλόγως με την τριμεταζιδίνη διατηρείται σταθερό τα τελευταία 8 χρόνια, παρά την αύξηση, από το 2007, του αριθμού των αυθόρμητων αναφορών για σύνδρομο Πάρκινσον και συναφή συμπτώματα.

Αναγνωρίζεται ότι τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα που αναφέρονται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν TMZ παρουσιάζουν χαμηλή συχνότητα εμφάνισης (συχνότητα εμφάνισης 0,36/100.000 ανθρωποέτη) και είναι γενικά αναστρέψιμα μετά την απόσυρση της TMZ. Εντούτοις, τα συμπτώματα ορισμένων ασθενών ήταν μερικώς μόνον αναστρέψιμα μετά την απόσυρση της TMZ, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μη αναστρέψιμων συμπτωμάτων δεν μπορεί να αποκλειστεί η σύνδεση με την TMZ.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα που περιέχουν τριμεταζιδίνη θα πρέπει να αντενδίκυνται σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, με παρκινσονικά συμπτώματα, τρόμο, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και άλλες συναφείς κινητικές διαταραχές. Επιπροσθέτως, η ΠΧΠ πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει προειδοποίηση σχετικά με παρκινσονισμό προκαλούμενο από την τριμεταζιδίνη, τη διάγνωση και τη διαχείρισή του. Οι εν λόγω αλλαγές θεωρούνται επαρκείς για τη διαχείριση του κινδύνου των παρκινσονικών συμπτωμάτων και των τρόμων.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να έχουν αυξημένη έκθεση στην τριμεταζιδίνη εξαιτίας της σχετιζόμενης με την ηλικία επιβαρυνμένης νεφρικής λειτουργίας. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδεικνύουν μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων σε ηλικιωμένους ασθενείς (με υψηλές συγκεντρώσεις τριμεταζιδίνης στο πλάσμα) στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία. Η μελέτη φαρμακοκινητικής Emeriau υπέδειξε υψηλές συγκεντρώσεις τριμεταζιδίνης στο πλάσμα ηλικιωμένων ασθενών που ελάμβαναν τη συνήθη δόση των 35 mg δύο φορές ημερησίως. Κατά συνέπεια, η ΠΧΠ τροποποιήθηκε ώστε να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [30-60] ml/min). Επιπροσθέτως, συμφωνήθηκε με τον ΚΑΚ η διενέργεια φαρμακοκινητικής μελέτης για τη διερεύνηση των επιδράσεων της νεφρικής δυσλειτουργίας και της ηλικίας στην εικόνα ασφάλειας της τριμεταζιδίνης.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα που περιέχουν τριμεταζιδίνη θα πρέπει να αντενδίκυνται σε ασθενείς με οξεία νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min).

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής επισημάνθηκαν ορισμένες νέες δυνητικές, πολύ σπάνιες και αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες, περιλαμβανομένων της θρομβοκυτοπενίας, της

ακοκκιοκυττάρωσης και της ηπατικής δυσλειτουργίας, οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στο σχέδιο για τη διαχείριση κινδύνων και στις σχετικές παραγράφους της ΠΧΠ.

Η προτεινόμενη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μακροχρόνια μελέτη σε ασθενείς μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI), και η προοπτική και συγκριτική μελέτη κοόρτης για την αξιολόγηση της συχνότητας εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν τριμεταζιδίνη ενδεχομένως να αποδειχτούν επαρκείς για τη διευθέτηση των ανησυχιών σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της τριμεταζιδίνης.

Ο KAK ζήτησε από τη CHMP τη διενέργεια μελέτης PASS για την εξέταση όλων των σημαντικών, προσδιορισθέντων και δυνητικών κινδύνων, ιδιαίτερα του παρκινσονισμού, και μιας συναφούς με τη χρήση του φαρμάκου μελέτης προκειμένου να παρακολουθηθεί η αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης των κινδύνων που προέκυψαν από τη διαδικασία παραπομπής.

Γενικό πόρισμα

Γενικά, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μετά την αξιολόγηση των προσφάτως διαθέσιμων δεδομένων, τα οφέλη εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων σε ασθενείς με στηθάγχη, όμως η θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται ως συμπληρωματική υφιστάμενων θεραπειών σε ασθενείς των οποίων η κατάσταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς ή οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν άλλα αντιστηθαγχικά φάρμακα. Η νέα προτεινόμενη διατύπωση για την ένδειξη της στηθάγχης συνάδει με τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που αξιολογήθηκαν. Για τις εναπομείνουσες δύο ενδείξεις συμπτωματικής θεραπείας του βόμβου, του ιλίγγου και των διαταραχών της όρασης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, δεδομένων των προσφάτως διαθέσιμων δεδομένων για την ασφάλεια και της ιδιαίτερα περιορισμένης αποτελεσματικότητας, τα οφέλη δεν υπερτερούν πλέον των κινδύνων υπό κανονικές συνθήκες χρήσης και, συνεπώς, οι εν λόγω θεραπευτικές ενδείξεις θα πρέπει να αφαιρεθούν.

Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [30-60] ml/min) προστέθηκε στην ΠΧΠ. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να έχουν αυξημένη έκθεση στην τριμεταζιδίνη εξαιτίας της σχετιζόμενης με την ηλικία επιβαρυνμένης νεφρικής λειτουργίας. Ιδιαίτερη προσοχή εφιστάται για την τιτλοποίηση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τριμεταζιδίνη θα πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο Πάρκινσον, παρκινσονικά συμπτώματα, τρόμο, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και άλλες συναφείς κινητικές διαταραχές, καθώς και σε ασθενείς με οξεία νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min).

Η CHMP συμφώνησε ότι η τριμεταζιδίνη μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση ή επιδείνωση παρκινσονικών συμπτωμάτων (τρόμος, ακινησία, υπερτονία), τα οποία θα πρέπει να διερευνώνται τακτικά, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε περιπτώσεις αμφιβολίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε νευρολόγο για τις δέουσες εξετάσεις. Η εμφάνιση κινητικών διαταραχών, όπως παρκινσονικά συμπτώματα, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, τρόμος, αστάθεια στο βάδισμα, θα πρέπει να οδηγεί στην οριστική απόσυρση της τριμεταζιδίνης. Οι περιπτώσεις αυτές έχουν χαμηλή συχνότητα εμφάνισης και είναι συνήθως αναστρέψιμες μετά την οριστική διακοπή της θεραπείας. Για την πλειονότητα των ασθενών που έχουν αναρρώσει, τα συμπτώματα εξαφανίστηκαν εντός διαστήματος τεσσάρων μηνών μετά την απόσυρση της τριμεταζιδίνης. Εάν τα παρκινσονικά συμπτώματα επιμένουν για διάστημα μεγαλύτερο των τεσσάρων μηνών μετά την οριστική διακοπή του φαρμάκου, θα πρέπει να ζητηθεί η γνώμη νευρολόγου. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά τη συνταγογράφηση τριμεταζιδίνης σε ασθενείς στους οποίους αναμένεται αυξημένη έκθεση λόγω ήπιας νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 75 ετών.

Η CHMP ενέκρινε την άμεση κοινοποίηση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας (DHPC), προκειμένου να κοινοποιηθούν τα αποτελέσματα της παρούσας επανεξέτασης.

Η CHMP συμφώνησε επίσης επί ενός πρωτοκόλλου μελέτης για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας και της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της τριμεταζιδίνης προκειμένου να διενεργηθεί η μελέτη. Επίσης, συμφωνήθηκε μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (μελέτη PASS) για την εξέταση όλων των σημαντικών, δυνητικών και προσδιορισθέντων κινδύνων, ιδιαίτερα δε του παρκινσονισμού, και μια συναφής με τη χρήση του φαρμάκου μελέτη για την επαλήθευση της συμμόρφωσης των συνταγογράφων ως προς τον περιορισμό της ένδειξης κατόπιν των αλλαγών που προέκυψαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Συνεπώς, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τριμεταζιδίνη στην πρόσθετη αγωγή για τη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με σταθερή στηθάγχη των οποίων η κατάσταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς ή οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν αντιστηθαγχικές θεραπείες πρώτης γραμμής, παραμένει θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, εφόσον υπόκειται σε συμπεφωνημένους περιορισμούς, προειδοποιήσεις, αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος, σε επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Για τις εναπομείνουσες δύο ενδείξεις συμπτωματικής θεραπείας του βόμβου, του ιλίγγου και των διαταραχών της όρασης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, δεδομένων των προσφάτως διαθέσιμων δεδομένων για την ασφάλεια και της ιδιαίτερα περιορισμένης αποτελεσματικότητας, τα οφέλη δεν υπερτερούν πλέον των κινδύνων υπό κανονικές συνθήκες χρήσης και, συνεπώς, οι εν λόγω θεραπευτικές ενδείξεις θα πρέπει να αφαιρεθούν.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι:

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ·
- Η επιτροπή επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα υποβληθέντα δεδομένα από κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά αναφορικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τριμεταζιδίνη, ιδιαίτερα δε αναφορικά με το σύνδρομο Πάρκινσον και τα συναφή επεισόδια. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τριμεταζιδίνη σχετίζεται με την εμφάνιση του συνδρόμου Πάρκινσον και με συναφή συμπτώματα.
- Η επιτροπή εξέτασε επίσης τα σωρευτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που υποβλήθηκαν για τις ενδείξεις της προφυλακτικής θεραπείας κρίσεων στηθάγχης, της βοηθητικής συμπτωματικής θεραπείας του ιλίγγου και του βόμβου και της βοηθητικής θεραπείας του περιορισμού της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών της όρασης που οφείλονται σε αγγειακά αίτια.
- Γενικά, η CHMP είναι της γνώμης ότι τα οφέλη εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων σε ασθενείς με στηθάγχη, όμως η θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο ως συμπληρωματική σε υφιστάμενες θεραπείες σε ασθενείς των οποίων η κατάσταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς ή οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν άλλα αντιστηθαγχικά φάρμακα.
- Για τις ενδείξεις της συμπτωματικής θεραπείας του βόμβου, του ιλίγγου και των διαταραχών της όρασης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, δεδομένων των προσφάτως διαθέσιμων δεδομένων ασφαλείας και της ιδιαίτερα περιορισμένης αποτελεσματικότητας, τα οφέλη δεν υπερτερούν πλέον των κινδύνων υπό κανονικές συνθήκες χρήσης και, συνεπώς, οι εν λόγω θεραπευτικές ενδείξεις θα πρέπει να αφαιρεθούν.
- Λαμβάνοντας υπόψη τα επί του παρόντος δεδομένα για την ασφάλεια, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τριμεταζιδίνη θα πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν

από τη νόσο Πάρκινσον, από παρκινσονικά συμπτώματα, τρόμος, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και άλλες συναφείς κινητικές διαταραχές, καθώς και σε ασθενείς με οξεία νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min).

- Η επιτροπή εισηγήθηκε επίσης ότι η τριμεταζιδίνη μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση ή επιδείνωση παρκινσονικών συμπτωμάτων (τρόμος, ακινησία, υπερτονία). Η εμφάνιση κινητικών διαταραχών, όπως παρκινσονικά συμπτώματα, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, τρόμος, αστάθεια στο βάδισμα, θα πρέπει να οδηγεί στην οριστική απόσυρση της τριμεταζιδίνης. Οι περιπτώσεις αυτές έχουν χαμηλή συχνότητα εμφάνισης και είναι συνήθως αναστρέψιμες μετά την οριστική διακοπή της θεραπείας. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη συνταγογράφηση τριμεταζιδίνης σε ασθενείς στους οποίους αναμένεται αυξημένη έκθεση, όπως ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια και ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 75 ετών.

Συνεπώς, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τριμεταζιδίνη στην πρόσθετη αγωγή για τη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με σταθερή στηθάγχη των οποίων η κατάσταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς ή οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν αντιστηθαγχικές θεραπείες πρώτης γραμμής, παραμένει θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, εφόσον υπόκειται σε συμπεφωνημένους περιορισμούς, προειδοποιήσεις, αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος, σε επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.