



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3. září 2012  
EMA/412151/2012 rev. 1  
EMA/H/A-31/1305

## Otázky a odpovědi týkající se přezkoumání přípravků obsahujících trimetazidin (20mg tablety, 35mg tablety s řízeným uvolňováním a 20mg/ml perorální roztok)

Výsledky postupu podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění

Dne 21. června 2012 dokončila Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) přezkum bezpečnosti a účinnosti trimetazidinu v návaznosti na pochybnosti týkající se jeho účinnosti a hlášení o pohybových poruchách, jako jsou parkinsonské syndromy, u léčivých přípravků obsahujících trimetazidin. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k závěru, že u pacientů s anginou pectoris sice přínosy i nadále převažují nad riziky, ale že by léčba měla být používána 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. Pokud jde o symptomatickou léčbu tinnitu, vertiga nebo poruch zorného pole, dospěl výbor CHMP k závěru, že přínosy již nad riziky nepřevažují a že taková použití by již neměla být povolena. Výbor dále doporučil nové kontraindikace a upozornění pro snížení a řešení možného rizika pohybových poruch spojených s použitím tohoto léku.

### Co je trimetazidin?

Trimetazidin je lék, který se používá k prevenci záchvatů anginy pectoris, tj. náhlé bolesti na hrudi, v čelisti a v zádech vyvolané fyzickou námahou v důsledku sníženého krevního zásobení srdce. Angina pectoris je často spojena se zúžením krevních cév, které zásobují srdce, označovaných jako věnčité (koronární) tepny.

Trimetazidin je „metabolická látka“, tj. lék, který má vliv na metabolismus (proces, kterým jsou látky v těle odbourávány). Předpokládá se, že zvyšováním rychlosti, kterou se odbourává glukóza, chrání před ischemií myokardu (sníženým krevním zásobením srdečního svalu).

Trimetazidin se používá také k léčbě příznaků vertiga (závratí) a tinnitu (pocitu zvonění v uších) a k léčbě zhoršeného zraku a poruch zorného pole (nejasného nebo narušeného vidění) v důsledku problémů postihujících krevní cévy.

Léčivé přípravky obsahující trimetazidin jsou k dispozici od 70. let 20. století a v současnosti jsou na trhu v Bulharsku, České republice, Dánsku, Estonsku, Francii, Irsku, Itálii, na Kypru, v Litvě, Lotyšsku, Lucembursku, Maďarsku, na Maltě, v Německu, Polsku, Portugalsku, Rumunsku, Řecku, na Slovensku,



ve Slovinsku a Španělsku. Na trhu jsou k dispozici pod smyšleným názvem Vastarel a jinými obchodními názvy.

## **Proč byl trimetazidin přezkoumáván?**

V dubnu 2011 dospěla francouzská regulační agentura pro léčivé přípravky k závěru, že na základě přezkoumání důkazů ve Francii byla rizika léčivých přípravků obsahujících trimetazidin ve všech schválených indikacích větší než jejich přínosy. Hlavní obava byla, že účinnost trimetazidinu nebyla přesvědčivě prokázána v žádné schválené indikaci, protože studie podporující schválení použití měly několik metodicky slabých míst a ukázaly pouze malý přínos.

Dále se vyskytly obavy týkající se bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících trimetazidin v návaznosti na hlášení o parkinsonském syndromu (skupině příznaků, mezi něž patří třes, pomalé pohyby a svalová ztuhlost) a dalších motorických poruchách, jako je tremor (třes), svalová ztuhlost a poruchy chůze a syndrom neklidných nohou (porucha, kdy má pacient nekontrolovatelné nucení pohybovat dolními končetinami, aby ukončil nepohodlné, bolestivé nebo divné pocity v těle, obvykle v noci). Tyto příznaky byly zaznamenány u některých pacientů bez předchozí anamnézy parkinsonského syndromu a v mnoha případech ustoupily, když pacienti přestali užívat trimetazidin.

I přes zdůrazněná upozornění v informacích o předepisování těchto léčivých přípravků měla francouzská agentura nadále obavy, že přínosy trimetazidinu nepřevyšují jeho rizika. V důsledku toho požádala dne 22. dubna 2011 výbor CHMP o vydání stanoviska k poměru přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících trimetazidin a k tomu, zda by registrace těchto léčivých přípravků měla být zachována, pozměněna, pozastavena nebo stažena v celé EU.

## **Které údaje výbor CHMP přezkoumal?**

Výbor CHMP zkontroloval údaje z klinických studií, z publikované literatury, ze spontánních hlášení nežádoucích účinků a údaje předložené společnostmi, které dodávají na trh léčivé přípravky obsahující trimetazidin.

## **Jaké jsou závěry výboru CHMP?**

S ohledem na použití trimetazidinu u anginy pectoris výbor uvedl, že studie provedené k prokázání jeho účinků měly určitá omezení a často i krátké trvání. I když studie neukázaly, že přínosy trimetazidinu převyšují jeho rizika, pokud se používá samostatně jako léčba první linie, podpořily použití trimetazidinu jako doplňku ke stávající léčbě u pacientů, u nichž nebylo dosaženo adekvátní kontroly jinými léčivými přípravky na anginu pectoris nebo kteří jsou vůči těmto přípravkům intolerantní. Za účelem řešení nedostatku dlouhodobých údajů o trimetazidinu bude provedena studie zkoumající dlouhodobé účinky trimetazidinu.

Pokud jde o použití trimetazidinu u tinnitu, vertiga a poruch zorného pole, měly studie špatnou metodiku a neprokázaly klinický přínos trimetazidinu v porovnání s placebem (léčbou neúčinným přípravkem) nebo s alternativními léčivými přípravky. Dále výbor CHMP uvedl, že trimetazidin se často používá k léčbě těchto onemocnění u starších pacientů déle a ve vyšších dávkách, než je doporučeno, a zvyšuje tak riziko nežádoucích účinků, jako jsou pády, což nepodporuje použití trimetazidinu u těchto onemocnění.

Z analýzy příslušných údajů o bezpečnosti vyplynulo, že pohybové poruchy, včetně parkinsonismu, není možné u trimetazidinu vyloučit, i když nejsou časté a po vysazení trimetazidinu jsou reverzibilní (vymizí). Výbor CHMP proto doporučil, aby byla do informací o přípravku zařazena upozornění týkající se parkinsonismu vyvolaného trimetazidinem, jeho diagnostice a léčbě. Doporučil také, aby byl

trimetazidin kontraindikován u pacientů s Parkinsonovou chorobou nebo parkinsonskými syndromy a u pacientů se závažně sníženou funkcí ledvin.

Na základě vyhodnocení v současnosti dostupných údajů a vědeckých diskusí v rámci výboru dospěl výbor CHMP k závěru, že přínosy trimetazidinu nadále převyšují jeho rizika, pokud se používá jako doplňková léčba u pacientů s anginou pectoris, ale že by se měly provést změny v informacích o přípravku, aby se zajistilo bezpečné použití těchto léčivých přípravků. Pokud jde o použití u tinnitu, vertiga a poruch zorného pole, přínosy již nepřevyšují rizika, a výbor CHMP proto doporučil, aby tato použití již nebyla povolena. Písemné sdělení bude rozesláno lékařům na vnitrostátní úrovni, aby byli informováni o změnách týkajících se schválených použití trimetazidinu.

Úplný seznam změn provedených v informacích pro lékaře a pacienty je podrobně uveden [zde](#).

## **Jaká jsou doporučení pro pacienty?**

- Není třeba provést bezodkladnou změnu léčby, ale lékaři znovu posoudí léčbu svých pacientů při jejich další běžné návštěvě.
- Pacienti, kteří v současné době užívají trimetazidin na tinnitus, vertigo a poruchy zraku, by se měli poradit s lékařem, aby mohli přejít na odpovídající alternativní léčbu.
- Pacienti, kteří v současné době užívají trimetazidin na anginu pectoris, by se měli poradit se svým lékařem, který potvrdí, že je to v jejich případě nejvhodnější léčba, nebo v případě potřeby zajistí alternativní léčbu.
- Pacienti, kteří mají jakékoli otázky, by se měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

## **Jaká jsou doporučení pro předepisující lékaře?**

- Není třeba provést bezodkladnou změnu léčby, ale lékaři by měli znovu posoudit léčbu svých pacientů při jejich další běžné návštěvě.
- Předepisující lékaři by již neměli předepisovat trimetazidin k léčbě tinnitu, vertiga a poruch zraku a měli by převést pacienty na odpovídající alternativní léčbu.
- Trimetazidin by se měl používat pouze při symptomatické léčbě anginy pectoris a pouze jako doplněk ke stávající léčbě u pacientů, u nichž nebylo dosaženo adekvátní kontroly jinými léčivými přípravky na anginu pectoris nebo kteří jsou vůči těmto přípravkům intolerantní.
- Předepisující lékaři nesmějí předepisovat trimetazidin u pacientů s Parkinsonovou chorobou nebo parkinsonskými syndromy a u pacientů se závažně sníženou funkcí ledvin. U pacientů se středně závažným selháním ledvin a u starších pacientů by měla být dávka snížena.
- Trimetazidin by se měl trvale vysadit u pacientů, u nichž dojde ke vzniku pohybových poruch, jako jsou parkinsonské syndromy. Pokud parkinsonské syndromy přetrvávají po dobu více než čtyř měsíců po ukončení léčby, je třeba vyhledat neurologa.

Evropská komise vydala příslušné rozhodnutí o tomto stanovisku dne 3. září 2012.