



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 Σεπτεμβρίου 2012
EMA/412151/2012 αναθ. 1
EMA/H/A-31/1305

Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την επανεξέταση φαρμάκων που περιέχουν τριμεταζιδίνη (δισκία των 20 mg, δισκία των 35 mg τροποποιημένης αποδέσμευσης και πόσιμο διάλυμα των 20 mg/ml)

Αποτέλεσμα διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ,
όπως τροποποιήθηκε

Στις 21 Ιουνίου 2012, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της τριμεταζιδίνης κατόπιν των ανησυχιών σχετικά με την αποτελεσματικότητά της και των αναφορών περί κινητικών διαταραχών, όπως παρκινσονικών συμπτωμάτων, με τα φάρμακα που περιέχουν τριμεταζιδίνη. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη της τριμεταζιδίνης εξακολουθούν μεν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν σε ασθενείς με στηθάγχη, όμως η θεραπεία πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο ως συμπλήρωμα προς υφιστάμενες θεραπείες σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με άλλα αντιστηθαγγικά φάρμακα ή σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν δυσανεξία σε αυτά. Όσον αφορά τη συμπτωματική θεραπεία των εμβοών, του ίλιγγου και των διαταραχών του οπτικού πεδίου, η CHMP κατέληξε ότι τα οφέλη δεν υπερτερούν πλέον των κινδύνων και ότι οι χρήσεις αυτές πρέπει πλέον να απαγορεύονται. Επιπλέον, η επιτροπή εισηγήθηκε νέες αντενδείξεις και προειδοποιήσεις για τη μείωση και τη διαχείριση του πιθανού κινδύνου κινητικών διαταραχών που συνδέεται με τη χρήση του συγκεκριμένου φαρμάκου.

Τι είναι η τριμεταζιδίνη;

Η τριμεταζιδίνη είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη πρόληψη κρίσεων στηθάγχης, δηλαδή αιφνίδιου πόνου στον θώρακα, στις σιαγόνες και στη ράχη κατά τη σωματική προσπάθεια, ο οποίος οφείλεται σε μείωση της ροής αίματος προς την καρδιά. Η στηθάγχη σχετίζεται συνήθως με στένωση των στεφανιαίων αρτηριών, δηλαδή των αιμοφόρων αγγείων που αιματώνουν την καρδιά.

Η τριμεταζιδίνη είναι «μεταβολικός παράγοντας», δηλαδή φάρμακο που επιδρά στον μεταβολισμό (ήτοι στη διαδικασία διάσπασης των ουσιών στον οργανισμό). Θωρείται ότι έχει προστατευτική δράση έναντι της ισχαιμίας του μυοκαρδίου (μειωμένη αιμάτωση του καρδιακού μυός) διότι αυξάνει τον ρυθμό διάσπασης της γλυκόζης.



Η τριμεταζιδίνη χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του ιλιγγίου (αίσθημα στροβιλισμού) και των εμβόων (βούισμα στα αυτιά), καθώς και για τη θεραπεία της μειωμένης οπτικής οξύτητας και διαταραχών του οπτικού πεδίου (θολή ή παραμορφωμένη όραση) λόγω προβλημάτων στα αιμοφόρα αγγεία.

Τα φάρμακα που περιέχουν τριμεταζιδίνη διατίθενται από τη δεκαετία του 1970 και, επί του παρόντος, έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στη Βουλγαρία, στη Γαλλία, στη Γερμανία, στη Δανία, στην Ελλάδα, στην Εσθονία, στην Κύπρο, στην Ιρλανδία, στην Ισπανία, στην Ιταλία, στη Λεττονία, στη Λιθουανία, στο Λουξεμβούργο, στη Μάλτα, στην Ουγγαρία, στην Πολωνία, στην Πορτογαλία, στη Ρουμανία, στη Σλοβακία, στη Σλοβενία και στην Τσεχική Δημοκρατία. Κυκλοφορούν με την εμπορική ονομασία Vastarel και με άλλες εμπορικές ονομασίες.

Για ποιους λόγους επανεξετάστηκε η τριμεταζιδίνη;

Τον Απρίλιο του 2011, ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων της Γαλλίας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, βάσει της εξέτασης των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων στη Γαλλία, οι κίνδυνοι των φαρμάκων που περιέχουν τριμεταζιδίνη ήταν μεγαλύτεροι από τα οφέλη τους για όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις. Μια βασική ανησυχία αφορούσε την ανεπαρκή τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της τριμεταζιδίνης για όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις, καθώς οι υποστηρικτικές μελέτες των εγκεκριμένων χρήσεων έπασχαν από αρκετές μεθοδολογικές ελλείψεις, ενώ, βάσει των μελετών, το όφελος που προέκυπτε ήταν περιορισμένο.

Επιπλέον, εκφράστηκαν ανησυχίες ως προς την ασφάλεια των φαρμάκων που περιέχουν τριμεταζιδίνη κατόπιν αναφορών περιπτώσεων παρκινσονικού συνδρόμου (ομάδα συμπτωμάτων στα οποία περιλαμβάνονται αστάθεια, επιβράδυνση των κινήσεων και μυϊκή δυσκαμψία) και άλλων κινητικών διαταραχών, όπως τρόμος (αστάθεια), μυϊκή ακαμψία, διαταραχές στη βάδιση, καθώς και αναφορών περί συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (διαταραχή κατά την οποία ο ασθενής βιώνει μια ανεξέλεγκτη επιτακτική ανάγκη κίνησης των κάτω άκρων προκειμένου να ανακουφιστεί από ενοχλητικές, επώδυνες ή περίεργες αισθήσεις στο σώμα, συνήθως κατά τη διάρκεια της νύχτας). Τα συμπτώματα αυτά παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς χωρίς ιστορικό παρκινσονικού συνδρόμου, σε πολλές δε περιπτώσεις τα συμπτώματα υποχώρησαν μόλις διακόπηκε η λήψη τριμεταζιδίνης.

Παρά την ενίσχυση των προειδοποιήσεων στις πληροφορίες συνταγογράφησης των συγκεκριμένων φαρμάκων, ο οργανισμός φαρμάκων της Γαλλίας διατήρησε τις επιφυλάξεις του ως προς το κατά πόσον τα οφέλη της τριμεταζιδίνης υπερτερούσαν των κινδύνων που συνδέονταν με αυτήν. Κατά συνέπεια, στις 22 Απριλίου 2011 ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων της Γαλλίας ζήτησε από τη CHMP να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με τη σχέση οφέλους–κινδύνου των φαρμακευτικών φαρμάκων που περιέχουν τριμεταζιδίνη, καθώς και σχετικά με το εάν η άδεια κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμάκων πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να αποσυρθεί σε ολόκληρη την ΕΕ.

Ποια δεδομένα εξέτασε η CHMP;

Η CHMP εξέτασε δεδομένα από κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών και δεδομένα από τις παρασκευάστριες εταιρείες φαρμάκων που περιέχουν τριμεταζιδίνη.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Όσον αφορά τη χρήση της τριμεταζιδίνης στη στηθάγχη, η επιτροπή επεσήμανε ότι οι μελέτες που διενεργήθηκαν προς τεκμηρίωση της επίδρασής της είχαν ορισμένους περιορισμούς και ήταν συχνά μικρής διάρκειας. Οι μελέτες, μολονότι δεν απέδειξαν ότι τα οφέλη της τριμεταζιδίνης υπερτερούν των

κινδύνων που συνδέονται με αυτήν κατά τη χορήγησή της ως μονοθεραπείας πρώτης γραμμής, υποστήριξαν τη χρήση της τριμεταζιδίνης συμπληρωματικά προς υφιστάμενες θεραπείες σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται αποτελεσματικά με άλλα αντιστηθαγχικά φάρμακα ή σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν δυσανεξία σε αυτά. Για την κάλυψη των ελλείψεων σε μακροπρόθεσμα δεδομένα σχετικά με την τριμεταζιδίνη, θα διεξαχθεί μελέτη διερεύνησης των μακροπρόθεσμων επιδράσεών της.

Όσον αφορά τη χρήση της τριμεταζιδίνης στις εμβοές, στον ίλιγγο και στις διαταραχές του οπτικού πεδίου, οι μελέτες στερούνταν μεθοδολογικής επάρκειας χωρίς να καταδεικνύουν κλινικό όφελος της τριμεταζιδίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (θεραπεία με εικονικό φάρμακο) ή με εναλλακτικά φάρμακα. Επιπλέον, η CHMP επεσήμανε ότι η τριμεταζιδίνη συχνά χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συγκεκριμένων παθήσεων σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και σε υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες. Το γεγονός αυτό αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως πτώσεων, και αποτελεί λόγο αποφυγής της χρήσης της τριμεταζιδίνης σε αυτές τις παθήσεις.

Από την ανάλυση των συναφών δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια προέκυψε ότι, κατόπιν χρήσης της τριμεταζιδίνης, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κινητικών διαταραχών, περιλαμβανομένου του παρκινσονισμού, αν και οι διαταραχές αυτές δεν είναι συχνές και υποχωρούν μετά τη διακοπή της λήψης της τριμεταζιδίνης. Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε τη συμπερίληψη προειδοποίησης στις πληροφορίες προϊόντος σχετικά με την εμφάνιση, τη διάγνωση και τη διαχείριση συμπτωμάτων παρκινσονισμού που προκαλούνται λόγω της τριμεταζιδίνης. Εισηγήθηκε επίσης την αντένδειξη της τριμεταζιδίνης σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον ή με παρκινσονικά συμπτώματα, καθώς και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Βάσει της αξιολόγησης των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων και της επιστημονικής συζήτησης στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη της τριμεταζιδίνης εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν κατά τη χορήγησή της ως συμπληρωματικής θεραπείας σε ασθενείς με στηθάγχη, αλλά εισηγήθηκε την τροποποίηση των πληροφοριών του προϊόντος προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής χρήση των φαρμάκων που περιέχουν τριμεταζιδίνη. Όσον αφορά τη χρήση στις εμβοές, στον ίλιγγο και στις διαταραχές του οπτικού πεδίου, τα οφέλη δεν υπερτερούν πλέον των κινδύνων και, κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την απαγόρευση των χρήσεων αυτών. Οι αλλαγές στις εγκεκριμένες χρήσεις της τριμεταζιδίνης θα κοινοποιηθούν στους γιατρούς σε εθνικό επίπεδο μέσω γραπτής επικοινωνίας.

Οι πλήρεις αλλαγές στις πληροφορίες που απευθύνονται σε γιατρούς και ασθενείς αναλύονται λεπτομερώς εδώ.

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους ασθενείς;

- Αν και δεν υφίσταται λόγος επείγουσας αλλαγής θεραπείας, οι γιατροί θα επανεξετάσουν την αγωγή των ασθενών τους στην επόμενη προγραμματισμένη επίσκεψη.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος τριμεταζιδίνη για εμβοές, ίλιγγο και διαταραχές της όρασης πρέπει να συμβουλευθούν τον γιατρό τους προκειμένου να λάβουν κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος τριμεταζιδίνη για τη στηθάγχη πρέπει να συμβουλευθούν τον γιατρό τους προκειμένου να εξακριβωθεί εάν η θεραπεία αυτή είναι η πλέον κατάλληλη για την κατάστασή τους ή εάν χρειάζεται να λάβουν εναλλακτική θεραπεία.
- Για τυχόν απορίες, οι ασθενείς πρέπει να επικοινωνήσουν με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους συνταγογράφους;

- Αν και δεν υφίσταται λόγος επείγουσας αλλαγής θεραπείας, οι γιατροί πρέπει να επανεξετάσουν την αγωγή των ασθενών τους στην επόμενη προγραμματισμένη επίσκεψη.
- Οι συνταγογράφοι δεν πρέπει πλέον να συνταγογραφούν τριμεταζιδίνη για περιπτώσεις εμβοών, ιλίγγου και διαταραχών της όρασης και πρέπει να αντικαθιστούν τη θεραπεία των ασθενών με κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία.
- Η τριμεταζιδίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη συμπτωματική θεραπεία της στηθάγχης και μόνο ως συμπλήρωμα σε υφιστάμενες θεραπείες για ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται αποτελεσματικά με άλλα αντιστηθαγχικά φάρμακα ή για ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν δυσανεξία σε αυτά.
- Οι συνταγογράφοι δεν πρέπει να συνταγογραφούν τριμεταζιδίνη σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον ή με παρκινσονικά συμπτώματα, ούτε σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς, η δόση πρέπει να μειώνεται.
- Η χορήγηση τριμεταζιδίνης πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν κινητικές διαταραχές, όπως παρκινσονικά συμπτώματα. Εάν τα παρκινσονικά συμπτώματα εμμένουν για περισσότερους από τέσσερις μήνες μετά τη διακοπή, πρέπει να ζητηθεί η γνώμη νευρολόγου.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής επί της παρούσας γνώμης εκδόθηκε στις 3 Σεπτεμβρίου 2012.